

PREMESSE

La prima relazione sulle indicazioni, i criteri d'impiego e gli effetti terapeutici della somatostatina nelle patologie neoplastiche, si deve al Prof. Luigi Di Bella, che il 20 novembre 1978 presentò al “*First Colloquium of the european pineal study Group*” una relazione “*Perspectives in pineal functions*” pubblicata l'anno successivo [*Progress in brain research Vol 52.1979*], in cui enunciava le nuove linee terapeutiche antitumorali del Suo metodo (MDB) evidenziando il ruolo antiblastico della Somatostatina. Successivamente, il primo marzo del 1981, comunicò al 2° *International Symposium of Somatostatin* ad Atene, il riscontro e gli effetti dell'impiego della somatostatina in oltre un migliaio d'ammalati di svariate patologie tumorali, pubblicandone i dati agli atti del congresso in una relazione dal titolo: “*Somatostatin in cancer therapy*”. L'intuizione iniziale di una relazione causale tra somministrazione di un fattore antagonista dell'ormone della crescita o GH, ed inibizione della crescita tumorale, gli derivò dalla lettura del trattato in due volumi di **H. B. Van Dyke** “*The physiology and pharmacology of the pituitary gland*”, che d'accordo con l'autore tradusse, per pubblicarne una versione italiana. Nel trattato si citava il caso di una paziente affetta da tumore ovarico ampiamente diffuso e metastatizzato alle ossa, con prognosi infausta a breve termine per le condizioni critiche e scadenti dell'ammalata, in cui l'ipofisectomia produsse la regressione del tumore primitivo e delle metastasi, consentendo una sopravvivenza di tre anni. Questo risultato, in presenza di un'aspettativa di vita estremamente limitata, fu di tutto rilievo. Il caso dimostrò la stretta relazione causale tra il GH, massimo fattore di

crescita e principale increto ipofisario, e l'insorgenza e progressione neoplastica. La remissione della disseminazione metastatica e la sopravvivenza di tre anni furono in rapporto causale con l'ipofisectomia e il conseguente blocco della secrezione di GH. Quando l'evoluzione delle tecniche di laboratorio consentì il dosaggio plasmatico del GH, ne furono frequentemente riscontrati tassi elevati nei pazienti neoplastici, ulteriore conferma del rapporto consequenziale tra GH e tumori. L'ormone della crescita è stato studiato ed è conosciuto nella sua struttura molecolare e sequenza amminoacidica già da decenni. Da qualche tempo è stato sintetizzato con l'ingegneria genetica per mezzo dell'Acido desossiribonucleico dell'*Escherichia Coli*, essendo impossibile con le attuali conoscenze di chimica organica, la produzione per sintesi di una molecola di 191 amminoacidi. La sua somministrazione prolungata in bambini con crescita insufficiente e nei casi di nanismo, è stata messa in relazione con incremento del rischio neoplastico. **Magnavita**¹ e AA nel 1996 hanno descritto un caso di linfoma di Hodgkin insorto in corso di trattamento con GH, mentre **Jungwirt**² e AA nel 1997 hanno studiato ed evidenziato il rapporto tra ormone della crescita, somatomedine e sviluppo di carcinomi prostatici e renali.

È accertato da numerosi altri riscontri della letteratura l'incidenza, nettamente superiore alla media, di tumori solidi e leucemie per somministrazioni prolungate di GH. Anche in numerosi casi d'acromegalia è stata riscontrata una maggiore incidenza

¹MAGNAVITA e AA, *Hodgkin's lymphoma in a cyclist treated with growth hormone*, Am J Hematol. 1996 May;52(1):65-6.

² JUNGWIRT e AA, *Inhibition of the growth of Caki-I human renal adenocarcinoma in vivo by luteinizing hormone-releasing hormone antagonist Cetrorelix, somatostatin analog RC-160, and bombesin antagonist RC-3940-II*, Cancer. 1998 Mar 1;82(5):909-17.

di tumori, soprattutto del colon (Cats³ e AA 1996). Da queste considerazioni risulta evidente un'azione blastica del GH e il suo ruolo primario d'ipofisario maggiormente implicato nell'induzione della crescita e della proliferazione cellulare sia fisiologica sia neoplastica. Il GH è costituito da una singola catena polipeptidica, non glicosilata, di 191 amminoacidi, che presenta numerose analogie con la struttura molecolare di un altro potente e ubiquitario fattore di crescita, la prolattina e con un ormone sintetizzato nella placenta, definito ormone lattogeno placentare (hPL).

Numerosi sono i fattori di crescita individuati e isolati, tra cui l'EGF, fattore di crescita epidermico, polipeptide di 6 kDalton; si conosce la sequenza amminoacidica del PDGF, di derivazione piastrinica, del NGF prodotto dal sistema simpatico adrenergico (Nerve Growth Factor), del TGF (Transforming Growth Factor) Alfa, fattore di crescita polipeptidico delle cellule epiteliali e mesenchimali, del TGF beta, proteina dimerica di 28 kDalton, derivata da fagociti mononucleati e varie cellule come linfociti. Esso favorisce l'attivazione di macrofagi, polimorfonucleati, cellule endoteliali, e stimola lo 'switch' isotipico verso la produzione di IGA. È stato isolato anche l'FGF, fattore di crescita dei fibroblasti, del GM-CSF, glicoproteina di 22 kDalton, stimolante l'accrescimento di cellule progenitrici della linea granulocitica e macrofagica in modo elettivo, ma anche di megacariociti e serie eritroide. Esso è sintetizzato da varie cellule come linfociti T, fagociti mononucleati, fibroblasti, cellule endoteliali. A sua volta il GH induce nel parenchima epatico mediatori,

³ CATS e AA, *Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly*, Cancer Res. 1996 Feb 1;56(3):523-6.

definiti Somatomedine e denominati IGF-1, IGF-2 (*Insulin-like Growth Factor IGF-I*, è composto da una catena di 70 amminoacidi e IGF-II, di 67 amminoacidi) di cui si conoscono caratteristiche chimico-strutturali e attività biologica:

Stimolo proliferativo sul tessuto cartilagineo.

Attività simil - insulinica sul tessuto adiposo e muscolare.

Attività mitogena sulle culture cellulari.

Questi fattori di crescita sono veicolati nel plasma da proteine definite *IGF Binding Proteins*, con effetto inducente la proliferazione cellulare in vari tessuti biologici fisiologici e neoplastici. Nel 1996 **Angelloz**⁴ e AA hanno pubblicato uno studio sulla capacità dei fattori leganti l'IGF II, di stimolare e modulare l'attività proliferativa dell'ormone su cellule di carcinoma prostatico, mentre **Singh**⁵ e AA nel 1966 hanno evidenziato nella loro pubblicazione, analoga attività su culture cellulari umane di cancro del colon. **Strawn**⁶ e AA nel 1995 hanno pubblicato gli effetti proliferativi dell'IGF I su cellule del leiomioma uterino umano. La crescita può essere considerata un incremento della massa biologica, con tempi medi di riproduzione cellulare dell'ordine delle 70 ore. Va considerato oltre l'aumento numerico, quello volumetrico, di massa, del patrimonio materiale - energetico, d'ogni singola cellula e delle componenti extracellulari dei tessuti biologici.

⁴ ANGELLOZ e AA, *Recombinant human insuline-like growth factor (IGF) binding protein-3 stimulates prostate carcinoma cell proliferation via an IGF-dependent mechanism. Role of serine proteases*, Growth Regul. 1996 Sep;6(3):130-6.

⁵ SINGH e AA, *Gastrin gene expression is required for the proliferation and tumorigenicity of human colon cancer cells*, Cancer Res. 1996 Sep 15;56(18):4111-5.

⁶ STRAWN e AA, *Insulin-like growth factor I promotes leiomyoma cell growth in vitro*, Am J Obstet Gynecol. 1995 Jun;172(6):1837-43; discussion 1843-4.

Studi sperimentali, condotti su colture cellulari neoplastiche, hanno evidenziato che esse hanno capacità incretorica di molecole interagenti con vari fattori di crescita quali GH, Prolattina, IGF, TGF alfa e beta, PDGF, EGF, e molto probabilmente molti altri. Un'ampia letteratura ha chiarito meccanismi e modalità d'azione dei TGF, che hanno la capacità di stimolare in Agar la crescita di cellule non trasformate. La stimolazione autocrina di questi fattori attiva e promuove l'attività del fenotipo trasformato. Questi e altri fattori di crescita individuati, clonati, hanno ormai un'evidente significatività nella proliferazione e differenziazione cellulare. Le cellule isolate in vitro crescono purché vi siano condizioni di temperatura luce, Ph, densità, viscosità e fattori nutritivi, plastici, esoergonici come steroidi, CAMP analoghi, lecitine, neurotrasmettitori. La crescita è condizionata e accelerata dai vari fattori di crescita descritti, oltre che dall'incremento numerico; un aspetto fondamentale degli equilibri biologici è rappresentato dalla differenziazione cellulare consistente in particolari e specifiche caratteristiche funzionali, strutturali e biochimico - fisiologiche.

Risale al 1931 l'individuazione da parte di **Bloom**⁷ di aggregati cellulari pancreatici dotati di capacità incretorica, definiti dallo scopritore cellule D, i cui aspetti morfo- funzionali nel pancreas di ratti, furono studiati e descritti mediante la microscopia elettronica da **Caramia**⁸ nel 1965.

⁷ BLOOM, *New type of granular cell in islets of Langerhans of man*, Anat Rec 1931; 49: 363-371.

⁸ CARAMIA e AA, *The ultrastructural basis for the identification of cell types in the pancreatic islets. I. Guinea pig*, Z Zellforsch Mikrosk Anat. 1965 Aug 5;67(4):533-46.

La scoperta della Somatostatina è stata casuale, in quanto avvenuta nel corso di ricerche volte a identificare il fattore ipotalamico che induce l'increzione dell'ormone somatotropo o GH. Si individuarono, nel corso di questi studi, frazioni d'estratti ipotalamici attivanti il GH e altre inibenti. S'ipotizzò pertanto che accanto al GHRH, fattore stimolante il GH, vi fosse un fattore inibente. Nel 1973, **Brazepau**⁹ e Coll. estrassero da ipotalami d'ovini, identificandone la sequenza amminoacidica, un peptide dotato di potente attività inibitoria sull'increzione del GH, che definirono somatostatina. Fu identificata la molecola, un tetradecapeptide (costituito pertanto da quattordici amminoacidi), con una ciclizzazione dovuta ad un ponte interno disolfuro tra due molecole di cisteina. Fu accertato che il peptide in concentrazioni decrescenti era presente nell'area preottica anteriore, nell'ipotalamo medio basale e nell'amigdala. Il nucleo periventricolare e l'amigdala inviano fibre somatostatinerigiche all'eminenza mediana, dalla quale viene increta la somatostatina. Anche nel nucleo caudato, nella corteccia, nella sostanza gelatinosa del nucleo del trigemino, nelle corna dorsali del midollo spinale e nella retina, sono state individuate fibre somatostatinerigiche. La varietà a 14 amminoacidi del peptide è la forma nettamente prevalente anche nel duodeno e nel pancreas. Concentrazioni rilevanti di somatostatina sono state individuate anche nei reni, cuore e nella tiroide, sia in posizione follicolare sia parafollicolare. Nel pancreas, stomaco e duodeno è presente

⁹ BRAZEPAU e AA, *The use of mass spectrometry in deducing the sequence of somatostatin--a hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of growth hormone*, Biochem Biophys Res Commun. 1973 Jan 4;50(1):127-33.

anche come octacosapeptide (peptide ad otto amminoacidi). Nelle cellule D pancreatiche inibisce l'insulina e il glucagone. Le cellule pancreatiche A, produttrici di glucagone, disposte attorno a cellule B insulinosecernenti, sono spesso frammiste ad aggregati di cellule D.

Le varietà cellulari capaci d'attività incretorica della somatostatina sono: cellule endocrine di tipo aperto, che la immettono direttamente in circolo, cellule paracrine con terminazioni citoplasmatiche a contatto di cellule effettrici putative e neuroni in cui agisce come neurotrasmettitore, o terminazioni nervose che la immettono nel sangue.

A livello dell'eminenza mediana dell'ipotalamo la somatostatina è rilasciata in maniera sincrona e pulsatile con il GRF. I primi studi sui recettori della somatostatina si devono a **Schonbrunn** e **Tashjian**¹⁰ e risalgono al 1978. L'azione della Somatostatina è mediata e si esplica attraverso glicoproteine recettoriali ad alta affinità (SSTR), localizzate con la somatostatina in vari tessuti in concentrazioni variabili nel cervello, nell'apparato gastrointestinale, nell'ipofisi, nel pancreas endocrino a livello delle cellule alfa, beta e gamma ed esocrino nelle cellule acinari, nelle ghiandole surrenali, nella tiroide nel midollo osseo, nei reni, sulle membrane delle cellule polmonari e linfociti. Sono state individuate strutture recettoriali di 346 amminoacidi del peso molecolare di 39 kDalton, o di 418 amminoacidi, di 46 kDalton, dotate d'omologia di sequenza di 42% - 60%, formate da sette domini

¹⁰ SCHONBRUNN e TASHJIAN, *Characterization of functional receptors for somatostatin in rat pituitary cells in culture*, J Biol Chem. 1978 Sep 25;253(18):6473-83.

transmembrana accoppiati alle proteine G. La trascrizione è stimolata dalla fosforilazione di una proteina nucleare da parte di una proteinchinasi cAMP-dipendente, che si lega al DNA. I geni per i sei recettori noti sono clonati su cinque cromosomi. Il recettore SSTR1 mappa sul cromosoma 14, SSTR2 sul cromosoma 17 con i due sottotipi SSTR2a, SSTR2b.

Il SSTR3 sul cromosoma 22, SSTR4 sul cromosoma 20, SSTR5 sul cromosoma 16. La molteplicità recettoriale porta ad ipotizzare una diversificazione nei vari substrati biologici. Recenti acquisizioni di biologia molecolare hanno evidenziato che dopo l'attivazione recettoriale il complesso proteico somatostatina-recettore, è assimilato dagli endosomi. Nelle neoplasie, SSTR sono stati individuati a livello di: Tessuto nervoso (Astrocitomi, glioblastomi, medulloblastomi, neuroblastomi, meningiomi, oligodendrogliomi).

Adenomi ipofisari PRL GH e TRH secernenti.

Tumori neuroendocrini (carcinoidi, gastrinomi, glucagonomi, insulinomi, vipomi).

Carcinomi del pancreas.

Osteo e condrosarcomi.

Carcinomi della mammella.

Carcinomi a piccole cellule del polmone.

Carcinomi del colon retto.

Carcinomi della prostata.

Carcinomi dell'ovaio.

Per la continua e progressiva individuazione di SSTR in vari tumori è fondata l'ipotesi che tutte le localizzazioni neoplastiche abbiano SSTR. Studi sulle cellule di carcinoma pancreatico umano (Mia PaCa 2) hanno consentito l'individuazione dei meccanismi della traduzione del segnale dopo il legame SSTR - somatostatina con modificazioni biochimiche relative a:

Proteine G.

Le adenato ciclasi.

Il Ca²⁺.

La proteinchinasi C.

L'attività tirosin-fosfataseica.

L'attivazione dei canali K⁺ dipendenti.

La stimolazione delle fosfolipasi A e C soprattutto a livello cerebrale.

Le azioni biologiche della somatostatina si possono così sintetizzare:

1)

Sull'ipofisi anteriore inibizione dell'attività incretorica di:

Ormone somatotropo.

Prolattina.

Ormone tireotropo.

Ormone corticotropo.

LH.

FSH.

2)

Sul tratto genitourinario:

Inibizione della renina.

3)

Sull'apparato gastroenterico:

A)

Inibizione delle secrezioni endocrine :

Insulina.

Glucagone.

Peptide intestinale vasoattivo.

Gastrina.

Secretina.

Colecistochinina.

Motilina.

B)

Inibizione delle secrezioni esocrine:

Acidi gastrici.

Secrezione e svuotamento gastrico.

Flusso ematico gastrointestinale.

Trasporto di acqua VIP-stimolato.

Assorbimento e motilità intestinale.

Fattore intrinseco.

Pepsina.

Enzimi pancreatici.

Bicarbonato pancreatici.

Fluido colico.

Riduzione del flusso ematico splancnico.

Inibizione della motilità e della contrazione della colecisti.

Flusso biliare.

Svuotamento gastrico.

Contrazione dello sfintere di Oddi.

La somatostatina inibisce pertanto il rilascio di vari ormoni come GH, PRL, LH, FSH, TSH, e vari fattori di crescita tra cui EGF, IGF, FGF, NGF, PDGF, TGF, VEGF, che svolgono un ruolo determinante nell'induzione proliferazione e disseminazione neoplastica.

Crescita e fattori di crescita secondo il prof. Di Bella

La crescita ha il significato biologico di aumento della biomassa (Rossle, 1923) e si estrinseca con aumento di volume e di massa, secondo processi temporo spaziali finemente integrati.

Può crescere il numero delle cellule, variare la composizione, aumentare la quantità di sostanze, specialmente in casi particolari (obesità, tesaurismi), ma possono anche accrescersi le strutture intercellulari.

Quando nel corso della crescita si affina l'organizzazione cellulare e si accresce l'eterogeneità biochimica – morfologica si parla di differenziazione.

La crescita non è un fenomeno isolato, bensì uno degli aspetti essenziali della vita; sotto questa visuale la crescita è un'astrazione, con i suoi principi, le sue teorie, le sue leggi.

Crescono anche le cellule isolate in vitro, pur che siano soddisfatte certe condizioni di contatto, luce, temperatura, pH, densità, viscosità, tutte più o meno definite, e pur che siano presenti fattori chimici, nutritivi – dinamici, plastici ed esoergonici.

Possono poi modulare la mitogenesi gli steroli, cAMP-analoghi, lecitine e neurotrasmettitori. Dopo la scoperta che le ghiandole sottomandibolari di topo liberano sostanze capaci di promuovere lo sviluppo di topi neonati, attraverso la stimolazione dei tessuti epidermici e derivati, si parlò di fattore di crescita epidermico (EGF). Sono stati isolati altri peptidi capaci di stimolare la mitogenesi e che derivano

dalle piastrine (PDGF), dal sistema simpatico noradrenergico (NGF), da cellule alterate da infezioni virali (TGF), ecc.

Numerosi fattori di crescita, isolati e clonati, sono responsabili della regolazione della crescita e della differenziazione di elementi della serie megacariocitica e di quella eritrocitica; tutti questi fattori potrebbero anche assumere significato e dignità terapeutica nelle emopatie.

I fattori di crescita hanno chiarito nelle linee essenziali le modalità di controllo della crescita ed hanno sovvertito gli ipotizzati meccanismi patogenetici dei tumori e delle leucemie.

I fattori di crescita agiscono su molecole recettoriali che trasferiscono lo stimolo al secondo messaggero-CAMP, inositolo trifosfato, diacilglicerolo (PAF), proteinchinasi.

Sono state isolate, purificate e analizzate le sequenze aminoacidiche di numerosi fattori di crescita, dei relativi recettori e, attraverso la possibilità di introdurre nelle cellule i geni che codificano queste molecole, si sono chiarite le posizioni dei relativi oncogeni.

Alcuni recettori, anziché nella plasmamembrana, sono localizzati nel citosol (steroidi) o nel nucleo (Acido retinoico). Recettori dell'acido retinoico sono stati individuati anche sulla membrana cellulare.

Queste scoperte hanno sconvolto le precedenti convinzioni e consentito la comprensione del meccanismo di controllo della crescita normale e tumorale.

Dagli organismi agli organi costitutivi, dai tessuti alle cellule, dalle cellule agli organi cellulari, siamo giunti alla biologia molecolare.

Non si può capire l'essenza della malattia del secolo - il cancro - al di fuori delle linee di sviluppo secondo la biologia molecolare. La difficoltà nella soluzione del problema sta nel riuscire a cogliere gli spunti pratici, terapeutici, che possono, a nostra insaputa, innestarsi nell'immenso edificio della biologia molecolare.

Caratteristiche farmacologiche e cliniche della somatostatina

Il gene della somatostatina si trova nel cromosoma tre, al termine del suo braccio lungo, consta di un'unità regolatrice e di una di trascrizione e di due esoni distinti da un introne. La fosforilazione da parte di una protein-chinasi cAMP dipendente, legata al DNA, attiva la trascrizione.

L'emivita della somatostatina a 14 amminoacidi oscilla tra i 2,5 e i 3 minuti, mentre non supera i centoventi minuti per quella ad otto amminoacidi.

Studi tossicologici condotti su mammiferi, come cani, conigli, ratti, hanno escluso effetti collaterali rilevanti e test in vivo e in vitro non hanno evidenziato alcuna attività mitogena. Somministrazioni di dosaggi elevati e prolungati della somatostatina e analoghi possono causare nausea, meteorismo, disturbi addominali, vampate, diarrea, senza mai assumere carattere di gravità, più evidenti alla prima somministrazione, con attenuazione progressiva nel corso del trattamento e remissione spontanea dopo una o due settimane. La comparsa d'intolleranza ai carboidrati o iperglicemia si può verificare in alcuni casi, per l'effetto inibente della

somatostatina e analoghi sul rilascio d'insulina, generalmente in limiti tollerabili e controllabili. Sono state osservate anche stasi intestinali o gastriche da ridotta attività peristaltica. Più rara è l'eventualità di una lieve riduzione della pressione arteriosa e del ritmo cardiaco. In una percentuale ridotta di casi la somatostatina ha favorito la formazione a livello della colecisti di calcoli di colesterolo per insufficiente attività colagoga da diminuita secrezione di colecistochinina e riduzione del circolo enteroepatico dei sali biliari. Anche quest'eventualità può essere prevenuta e controllata con le specialità in commercio. Nel mese d'ottobre 1988 l'analogo della somatostatina, l'octreotide, ha ricevuto negli Stati Uniti l'approvazione della FDA, per l'utilizzo in alcuni tumori, tra cui carcinoidi, vipomi, tumori neuroendocrini. Nel 1994 **Mosdell**¹¹ e AA pubblicavano su Am. J. Hosp. Pharm. uno studio (*Indicazioni emergenti per la terapia con octreotide*) affermando che i risultati della ricerca e l'esperienza clinica sulla somatostatina e analoghi si sono accumulati dal 1988, data d'approvazione della FDA, e suggeriscono un ruolo terapeutico potenzialmente molto più ampio in una vasta serie di neoplasie, tra cui tumori pituitari, gastrici, intestinali, pancreatici, ovaio policistico e altri tumori. Gli autori affermano che <<*Poiché l'esperienza clinica con l'octreotide si accresce e sono state completate sperimentazioni ben programmate, un più ampio ruolo terapeutico per l'octreotide sarà probabilmente riconosciuto*>>.

¹¹ MOSDELL e AA, Indicazioni emergenti per la terapia con octreotide, Am. J. Hosp. Pharm, 1994.

Una conferma dello stretto rapporto tra increzione di GH e probabilità d'insorgenza di neoplasie, viene dalla pubblicazione di **Lincoln**¹² e AA: “*Espressione dei recettori dell’ormone della crescita nel nucleo e nel citoplasma delle cellule normali e neoplastiche*”, pubblicato su *Histochem Cell Biol* nel 1998. In essa si conclude che in un’ampia varietà di cellule, con tecniche immunoistochimiche, sono stati evidenziati recettori per il GH, che sono nettamente più numerosi nelle cellule neoplastiche che nei tessuti normali. Si sottolinea il dato che il GH ha un ruolo essenziale nel processo di mutazione da cellula normale in tumorale ed è essenziale per favorire lo sviluppo, la proliferazione, l’espansione di popolazioni cellulari neoplastiche. L’articolo offre una base razionale all’impiego d’inibitori del GH, quali la somatostatina, in funzione antiblastica. **Robbins**¹³ e AA nella pubblicazione *Somatostatina e cancro*, *Metabolism* 1996, hanno trattato il ruolo della Somatostatina nella diagnosi e trattamento dei tumori umani non endocrini e hanno ipotizzato che le mutazioni dei recettori della Somatostatina (SSTR) attraverso la perdita di controllo sulla proliferazione cellulare, possano favorire la carcinogenesi. I miglioramenti clinici osservati negli studi clinici effettuati sono attribuiti dagli autori ad inibizione dei fattori di crescita e dell’angiogenesi. La pubblicazione valorizza un ruolo terapeutico antiblastico della Somatostatina e degli inibitori dei fattori di crescita nel contesto di una multiterapia, risultando ormai evidente la capacità della Somatostatina di inibire la proliferazione e progressione dei tumori umani. La

¹² LINCOLN e AA, *Espressione dei recettori dell’ormone della crescita nel nucleo e nel citoplasma delle cellule normali e neoplastiche*, *Histochem Cell Biol*, 1998.

¹³ ROBBINS e AA, *Somatostatina e cancro*, *Metabolism* 45(8 Suppl 1):98-100. Agosto.

concezione d'impiego della Somatostatina nel contesto di una multiterapia antiblastica, anticipata fino dalla metà degli anni settanta dal Metodo Di Bella (M.D.B.), è stata confermata nel 1996 anche da **Wekbecker**¹⁴ e AA nel lavoro dal titolo *Potenziamento degli effetti antiproliferativi mediante Octreotide in vitro e in vivo*, pubblicato su *Digestion* nel 1996. Gli autori affermano che l'octreotide, analogo della Somatostatina, esercita potenti effetti antiproliferativi. Tali effetti sono aumentati in maniera sinergica dall'octreotide, in combinazioni con chemioterapici, sia come additivi sia ad alte concentrazioni e la combinazione è ben tollerata. Gli autori concludono <<I nostri studi d'interazione in vitro e in vivo, suggeriscono che l'octreotide rafforza l'effetto di vari agenti chemioterapici in modo sinergico o cumulativo>>. In oncologia pediatrica sono state evidenziate le indicazioni della somatostatina da **Albers**¹⁵ che nel 1996 ha pubblicato su *Digestion* uno studio: *Uso clinico degli analoghi della somatostatina in oncologia pediatrica*. In esso si fa particolare riferimento ai tumori del sistema nervoso costituenti quasi il 50% dei tumori solidi di bimbi e adolescenti. Questi tumori, come il neuroblastoma, meningioma, astrocitomi di basso grado e il medulloblastoma, possono essere efficacemente visualizzati usando ¹¹¹In-octreotide. Oltre al miglioramento delle tecniche di visualizzazione si stanno sviluppando analoghi della somatostatina, come il ¹²⁵I-Tyr3-octreotide o ¹²⁵I-lanreotide per la chirurgia guidata dei radioricettori. Pochi minuti dopo l'iniezione essi consentono d'individuare aggregati cellulari

¹⁴ WEKBECKER e AA, *Potenziamento degli effetti antiproliferativi mediante Octreotide in vitro e in vivo*, *Digestion*, 1996.

¹⁵ ALBERS, *Clinical use of somatostatin analogues in paediatric oncology*, *Digestion*, 1996;57 Suppl 1:38-41.

neoplastici, altrimenti invisibili, dell'ordine di 0,1 - 1 mg. Gli autori sottolineano che gli analoghi della somatostatina si stanno rivelando inibitori della crescita del tumore e che lo sviluppo della ricerca sull'espressione dei sottotipi di recettori della somatostatina consentirà l'inibizione della crescita e l'induzione alla differenziazione dei tumori migliorandone la prognosi.

Il concetto di una terapia antiblastica realizzata attraverso l'inibizione del GH e l'interesse in tal senso della ricerca, è confermato e pubblicato su *Metabolism* nel 1997 da **Giustina**¹⁶ e AA, che hanno studiato in vitro, in colture cellulari d'adenomi ipofisari GH secernenti, l'effetto antitumorale della inibizione del GH, comparando l'azione anti GH di un neuropeptide, il Galanin, con quella dell'octreotide. Nello stesso anno **Yoshitomi**¹⁷ e AA hanno pubblicato su *Am. J. Physiol.* uno studio dal titolo "*Coinvolgimento della chinasi di MAP e del segnale c-fos, nell'inibizione della crescita delle cellule mediante Somatostatina*", evidenziando uno dei meccanismi d'azione antitumorale della somatostatina, concludendo che essa sopprime in maniera significativa la crescita di cellule tumorali della linea MING, derivata dall'insulinoma di topo. **Tejeda**¹⁸ e AA hanno pubblicato nel 1999 su *Anticancer* una ricerca: *Attività antitumorale in vivo del TT 232, un nuovo analogo della Somatostatina*. Gli autori affermano che <<È stato dimostrato in precedenza che l'analogo della somatostatina

¹⁶ GIUSTINA e AA, *Inhibitory effects of galanin on growth hormone (GH) release in cultured GH-secreting adenoma cells: comparative study with octreotide, GH-releasing hormone, and thyrotropin-releasing hormone*, *Metabolism*. 1997 Apr;46(4):425-30.

¹⁷ YOSHITOMI e AA, *Coinvolgimento della chinasi di MAP e del segnale c-fos, nell'inibizione della crescita delle cellule mediante Somatostatina*, *Am J Physiol* 272(5 Pt 1):E769-74. Maggio 1997.

¹⁸ TEJEDA e AA, *In vivo antitumor activity of TT-232 a novel somatostatin analog*, *Anticancer Res*. 1999 Jul-Aug;19(4B):3265-8.

TT232, che contiene un anello di residuo 5, inibisce la proliferazione di numerose linee di cellule di cancro in vitro e riduce la grandezza d'aggregati cellulari neoplastici in animali da esperimento>>. La sua azione sarebbe accompagnata da un'inibizione della chinasi della tiroxina e dall'induzione d'apoptosi. Nel sarcoma S-180, trapiantato in topi BDF 1 d'allevamento SPF, la somatostatina si è rivelata un potente agente antitumorale. **Tada**¹⁹ e AA hanno chiarito nel 1999 in una pubblicazione su J. Neurocol dal titolo *Base molecolare dell'oncogenesi pituitaria* l'interazione tra ipersecrezione pituitaria e neoplasie. Tre fattori nucleari di trascrizione AP-1, CREB e Pit-1, che sono relativi alle chinasi C ed A della proteina, sembrano svolgere un ruolo critico sia nella crescita neoplastica, che nella secrezione dell'ormone degli adenomi. L'alterazione delle proteine G come Gs e Gi2 è una causa diretta dell'attivazione di tali fattori di trascrizione.

Gli analoghi della somatostatina e della bromocriptina hanno effetti ad un più basso livello cellulare di ACMcP attraverso le proteine G inibitorie, anche se il meccanismo che porta all'apoptosi cellulare è sconosciuto. Gli autori concludono che dovrebbero essere maggiormente approfonditi gli studi sui collegamenti tra le traduzioni anormali del segnale e i geni soppressori aberranti del tumore per chiarire il quadro intero dell'oncogenesi pituitaria.

Pollak e Schally²⁰ nel 1998 nell'articolo *Meccanismi d'azione antineoplastica degli analoghi della somatostatina* edito da Proc. Soc. Exp. Biol. Med., sottolineano

¹⁹ TADA e AA, *Base molecolare dell'oncogenesi pituitaria*, J. Neurocol., 1999

²⁰ POLLAK e SCHALLY, *Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs*, Proc Soc Exp Biol Med. 1998 Feb;217(2):143-52.

<<L'impressionante attività antineoplastica degli analoghi della somatostatina, dimostrata in molti modelli di tumore>> e affermano che la ricerca più recente ha fornito dati significativi sull'azione antiproliferativa e la capacità d'indurre l'apoptosi delle somatostatina e analoghi. Il meccanismo sarebbe sia diretto, attraverso legami degli analoghi con i relativi recettori presenti sulle cellule neoplastiche, che indiretto, attraverso l'inibizione di vari fattori di crescita come quello simil-insulinico, **documentato dall'attività antineoplastica in vivo in popolazioni cellulari neoplastiche in cui non sono stati individuati recettori per la somatostatina.** Gli autori concludono che i dati preclinici sono ora sufficienti per studi clinici con gruppi di controllo in vari tumori come quelli della mammella, prostata, pancreas. Ad analoghe conclusioni giungono **Bousquet**²¹ e AA in una pubblicazione su *Chemotherapy* del 2001, in cui evidenziano come gli effetti della somatostatina e analoghi in tessuti neoplastici possano essere diretti, recettoriali, attraverso i cinque recettori della somatostatina (SSTR 1 - 5), che indiretti, evidenziando che *i recettori regolano una varietà di percorsi di traduzione dei segnali come l'inibizione dell'adenilciclasi, la regolazione dei canali ionici, della chinasi e fosfatasi della serina\treonina e tiroxina.* L'articolo sottolinea il progresso nella terapia antitumorale dovuto alla somatostatina per i meccanismi biologici che ne caratterizzano l'attività antiblastica. Le modalità d'azione antitumorale della somatostatina sono molteplici, alcune accertate, altre ipotizzate, altre ancora recentemente oggetto di studio, *come*

²¹ BOUSQUET e AA, *Antiproliferative effect of somatostatin and analogs*, *Chemotherapy*. 2001;47 Suppl 2:30-9., 2001.

l'inibizione dei percorsi del fosfato pentosio non ossidativi, evidenziate da Boros²² e AA e pubblicate del 1998 su Med. Hypotheses col titolo *Inibizione dei percorsi del fosfato pentosio non ossidativi mediante somatostatina: un possibile meccanismo d'azione antitumorale*. Gli autori sottolineano il notevole effetto inibitorio della somatostatina e analoghi sulla crescita dei tumori, riferendosi a neurofibromi e altre neoplasie, specificando che il meccanismo d'azione non è interamente conosciuto. Essendo dimostrato che la somatostatina causa intolleranza al glucosio inibendo la deidrogenasi del glucosio 6 fosfato (G6DP) nel fegato dei pesci. Dati recenti indicano che questo percorso e le reazioni di transketolasi del ciclo del pentosio (PC), sono direttamente coinvolte nel processo di sintesi del ribosio delle cellule dell'adenocarcinoma pancreatico. Nelle cellule in coltura la somatostatina da sola ha inibito il riciclo del carbonio del glucosio tramite il PC del 5,7%, con aumento al 19,8% in combinazione con l'ossitiamina, un inibitore competitivo delle transketolasi. L'ossitiamina ha prodotto una forte apoptosi nelle cellule tumorali in vitro. Gli autori concludono ipotizzando che l'azione antiproliferativa indotta dall'ossitiamina e dalla somatostatina possa essere mediata dalla inibizione del G6PD, dalla transketolasi o da entrambi.

Numerosissime da oltre un decennio sono le pubblicazioni sugli effetti positivi della SST nei carcinoidi, vipomi, apudomi, tumori neuroendocrini in generale, chemodectomi o tumori timpano giugulari, sia in termini antiproliferativi sia antimetastatici e del netto miglioramento clinico. L'impiego degli analoghi sintetici

²² BOROS e AA, *Inibizione dei percorsi del fosfato pentosio non ossidativi mediante somatostatina: un possibile meccanismo d'azione antitumorale*, Med. Hypotheses, 1998.

della SST a lunga durata, a rilascio lento, octreotide e lanreotide (**Anthony**²³ 1999), ha ulteriormente migliorato il controllo dell'evoluzione neoplastica e la sintomatologia.

È stata sottolineata anche l'opportunità (**Culler**²⁴ 1999) di estendere a tutte le patologie neoplastiche l'impiego di analoghi della SST come la lanreotide, oltre i confini terapeutici dell'acromegalia e dei carcinoidi. Ciò per i noti effetti antiproliferativi, d'inibizione del GH e l'identificazione dei sottotipi di recettori della SST, il che porta a massimizzare gli effetti antiblastici minimizzando quelli tossici, rispetto alle terapie tradizionali. Negli adenomi ipofisari è stata studiata (**Stewart**²⁵ 1999) la risposta clinica alla somministrazione e sospensione e gli effetti a lungo termine di octreotide ritardo a lunga azione, evidenziando, a 4 settimane dalla sospensione un rimbalzo significativo di fattori di crescita favorenti la proliferazione e l'invasività neoplastica come GH e IGF-1. Il dato è confermato da una pubblicazione (**Colao**²⁶ e AA 2001) sugli effetti a lungo termine dell'analogo di deposito della SST, octreotide. Gli autori hanno ottenuto un efficace controllo di GH e IGF-1, senza apprezzabili inconvenienti, con miglioramenti clinici evidenti, auspicando un generalizzato impiego del farmaco come terapia primaria, in pazienti con tumori invasivi di varia natura.

²³ ANTHONY, *Long-acting formulations of somatostatin analogues*, Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999 Oct;31 Suppl 2:S216-8.

²⁴ CULLER, *Lanreotide and beyond: extending the therapeutic horizons*, Hosp Med. 1999 Oct;60(10):714-7.

²⁵ STEWART e JAMES, *Il futuro della terapia con gli analoghi della somatostatina*, Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 13(3):409-18. Ottobre 1999.

²⁶ COLAO e AA, *Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly*, J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jun;86(6):2779-86.

Burghardt²⁷ e AA hanno pubblicato nel 2000 su *J. Physiol Paris* uno studio circa *L'effetto inibitorio di un analogo a lunga azione della somatostatina sulla proliferazione, stimolata da EGF, delle cellule Capan-2*. Gli autori evidenziano l'effetto antiproliferativo dell'octreotide sulle cellule di adenocarcinoma pancreatico. Significativa la ricerca pubblicata da **Kath**²⁸ nel 2000 su *Recent Results Cancer Res*, "*L'efficacia degli analoghi della somatostatina nella terapia antiproliferativa dei carcinomi*". Gli autori affermano che una serie particolarmente vasta di tumori risponde bene all'azione della somatostatina, tra essi i carcinomi della mammella, pancreas, stomaco, colon, retto, prostata, tiroide e polmone. È rilevante inoltre il riconoscimento, come sempre sostenuto dal prof. Di Bella, di un meccanismo d'azione non solo recettoriale di somatostatina e analoghi, ma indiretta attraverso l'inibizione dei fattori di crescita, come dimostrato da Lincoln nel citato lavoro sull'interdipendenza tra il GH, maggior fattore di crescita, e l'insorgenza, proliferazione, disseminazione neoplastica. Gli autori tra i fattori di crescita inibiti dalla somatostatina evidenziano anche la gastrina e il fattore di crescita simil insulinico IGF-1, sottolineando anche questo meccanismo d'azione antiblastico della somatostatina. Queste indicazioni d'impiego degli analoghi della somatostatina sono condivisi da **Jenkins**²⁹ e AA nel lavoro pubblicato nel 2001 su *Chemotherapy*: "*Analoghi della somatostatina in oncologia: uno sguardo al futuro*". Gli autori, dopo

²⁷ BURGHARDT e AA, *L'effetto inibitorio di un analogo a lunga azione della somatostatina sulla proliferazione, stimolata da EGF, delle cellule Capan-2*, *J. Physiol Paris*, 2000.

²⁸ KATH e HOFFKEN, *Il significato degli analoghi della somatostatina nel trattamento antiproliferativo dei carcinomi*, *Recent Results Cancer Res* 153:23-43.2000.

²⁹ JENKINS e AA, *Analoghi della somatostatina in oncologia: uno sguardo al futuro*, *Chemotherapy* 2001;47 Suppl 2:162-96

aver osservato che negli ultimi 15 anni sono stati fatti notevoli progressi nella comprensione della farmacologia molecolare e dei meccanismi mediante i quali la somatostatina e gli analoghi mediano i loro effetti antineoplastici diretti e indiretti, evidenziano un aspetto fondamentale, che l'efficacia terapeutica di somatostatina e analoghi è massima nelle forme iniziali, ridotta in quelle terminali, richiamano anche l'attenzione sull'opportunità di studi clinici circa le modalità, i tempi e la frequenza di somministrazione. Anche questi rilevanti aspetti sono stati totalmente disattesi dalla sperimentazione ministeriale del MDB, in netta antitesi alle dichiarazioni del Prof. Di Bella verbalizzate in commissione oncologica. Egli dichiarò che il suo metodo, di cui la somatostatina è componente determinante, non andava applicato a pazienti terminali oppure che mio/radio trattati ma negli stadi iniziali.

L'impiego della SST e analoghi sta aprendo nuove e promettenti prospettive terapeutiche anche nelle ostruzioni intestinali da patologie neoplastiche avanzate (**Ripamonti**³⁰ 2001), sia attraverso il controllo delle secrezioni, che della massa neoplastica occludente, consentendo nella maggior parte dei pazienti la rimozione del sondino naso-gastrico e un'alimentazione per vie naturali. Studi preclinici e clinici hanno dimostrato un fondamentale ruolo antitumorale della somatostatina, le cui indicazioni nella terapia antineoplastica vanno pertanto attentamente valutate e considerate.

³⁰ RIPAMONTI e AA, *Il ruolo della somatostatina e dell'octreotide nell'ostruzione intestinale: risultati pre-clinici e clinici*, Tumori 2001 Jan-Feb;87(1):1-9.

Uno studio sul rapporto tra ormoni ipotalamici e cancro (**Schally**³¹ 2001) analizza l'uso di analoghi della SST nella terapia di diversi tumori. L'inibizione dell'asse pituitario-gonadico, costituisce la base delle implicazioni oncologiche degli agonisti e antagonisti dell'ormone che rilascia l'ormone luteinizzante LH-RH. Gli analoghi radioattivi della SST sono stati applicati, secondo gli autori, con successo per la localizzazione di tumori che esprimono gli SSR per la SST. Facendo riferimento agli studi sul ruolo di LH-RH tumorale, del GH-RH, del Bombesin/GRP e dei loro recettori nella proliferazione di diversi tumori notano che una completa chiarificazione di tutti i relativi meccanismi d'azione richiederà ulteriore approfondimento. Gli autori concludono che si stanno sviluppando nuove strategie terapeutiche basate sugli antagonisti del GH-RH e del Bombesin, che inibiscono i fattori di crescita o i loro recettori, prevedendo anche l'impiego di analoghi citotossici di LH-RH, del Bombesin e della SST, mirati ai recettori di questi peptidi in diversi tumori e nelle loro metastasi. Queste nuove classi di analoghi dovrebbero consentire una maggiore efficacia antitumorale. Essendo la resistenza alla chemioterapia un problema importante nella terapia antitumorale (**Gruner**³² e AA-2001), gli autori propongono l'uso terapeutico di SSA, un furanoide che contiene gli analoghi della SST e possiede attività antiproliferativa e proapoptotica nelle cellule di tumore epatico. Quattro analoghi hanno rivelato promettete attività antiblastica contro l'epatocarcinoma chemioresistente. La SST, aumentando l'espressione della

³¹ SCHALLY e AA, *Ormoni ipotalamici e cancro*, Front Neuroendocrinol 2001 Oct;22(4):248-91.

³² GRUNER e AA, *Sugar Amino Acid Containing Somatostatin Analogues that Induce Apoptosis in Both Drug-Sensitive and Multidrug-Resistant Tumor Cells*, Org Lett. 2001 Nov 15;3(23):3723-3725.

topoisomerasi (**Brevini**³³ e AA 2001), anche attraverso questo meccanismo concorre a inibire il ciclo proliferativo delle cellule LNCaP (Carcinoma dei linfonodi della prostata).

I meccanismi d'azione della SST sono stati oggetto di una recente pubblicazione (**Charland**³⁴ e AA 2001) in cui gli autori hanno studiato gli effetti del suo analogo SMS 201-995 su cellule tumorali di pancreas di ratto. Lo studio considera l'azione della SMS sull'attivazione della chinasi di p42/p44MAP e della chinasi 3 del fosfatidilinositolo e analizza l'espressione di alcune proteine regolatrici del ciclo cellulare rispetto alla proliferazione *acinar* pancreatica delle cellule in vivo e della linea di cellule tumorali AR4-2J. In sintesi gli autori concludono che:

- *SST inibisce la sintesi del DNA, il peso pancreatico indotto dal caerulein, ed elimina la proliferazione di AR4-2J stimolata dal fattore di crescita epidermico (EGF).*
- *Riduce parzialmente l'effetto stimolatore del caerulein sulle attività di chinasi del p42/p44 MAP del pancreas e non ha effetto sulle attività di chinasi del MAP, stimulate da EGF nelle cellule AR4-2J.*
- *SST reprime l'attività Akt indotta dal caerulein nel pancreas normale.*
- *SST ha una forte azione inibitoria sull'espressione della cyclin E, indotta dal caerulein, nel pancreas e da EGF nelle cellule di AR4-2J e, come previsto, la*

³³ BREVINI e AA, *Somatostatin up-regulates topoisomerase II alpha expression and affects LNCaP cell cycle*, Mol Cell Endocrinol. 2001 May 15;176(1-2):103-10.

³⁴ CHARLAND e AA, *Somatostatin inhibits Akt phosphorylation and cell cycle entry, but not p42/p44 mitogen-activated protein (MAP) kinase activation in normal and tumoral pancreatic acinar cells*, Endocrinology 2001 Jan; 142(1):121-8.

conseguente attività di chinasi cyclin dipendente, associata al cyclin E e la fosforilazione di pRb, sono state ridotte dal trattamento con SST in entrambi i modelli.

- SST sopprime la riduzione di p27(Kipl) mitogeno - indotta e marginalmente induce l'espressione di p21Cip. In conclusione i dati di questa ricerca confermano che l'arresto della crescita provocato dalla SST è mediato dall'inibizione del percorso di chinasi-3 del fosfoditilinositolo e da una maggior espressione di p21(cip) e p27(Kip), che porta alla repressione della fosforilazione del pRb e della complessa attività di cyclin E-cdk2.

Gli analoghi a lento rilascio, ad azione protratta, della SST, sono sempre più oggetto d'interesse clinico terapeutico e diagnostico, contemporaneamente alla presa di coscienza sempre più netta di una limitata, temporanea efficacia ed inaccettabile tossicità della chemioterapia convenzionale (**Scarpignato**³⁵ e AA 2001). Gli autori sottolineano la dimostrata attività di questi composti in una varietà di modelli sperimentali in vitro e in vivo, e l'acquisizione e comprensione dei meccanismi molecolari della loro azione antineoplastica. Inoltre il loro impiego ultradecennale in numerose varietà di neoplasie e nell'acromegalia ne ha dimostrato la tollerabilità in assenza di importanti effetti collaterali. Conseguentemente sono in corso numerosi studi clinici per passare ad un impiego generalizzato in oncologia. Oltre che in terapia gli analoghi radiomarcanti della SST, sono sempre più impiegati nella diagnostica per la localizzazione di focolai neoplastici primitivi o secondari dotati di recettori per la

³⁵ SCARPIGNATO e AA., *Somatostatin analogs for cancer treatment and diagnosis: an overview*, Chemotherapy. 2001;47 Suppl 2:1-29. Review.

SST. La cosiddetta scintigrafia del recettore della SST è in effetti il più importante riscontro diagnostico. La radioterapia mirata, che è stata studiata in esperimenti clinici, rappresenta l'ovvia estensione della scintigrafia alla SST. Richiedendo la breve emivita della SST tetradecapeptide una continua infusione, sono stati sintetizzati numerosi analoghi a lento rilascio e pertanto ad azione prolungata, come l'octreotide, il più studiato, cui è riconosciuta una particolare affinità per i sottotipi dei recettori SSR2 e SSR5.

Una completa analisi delle attività farmacologiche e dell'efficacia terapeutica della SST, e dei suoi analoghi sintetici octreotide, lanreotide, vapreotide, evidenzia che le azioni biologiche di questi peptidi non sono sempre identiche. Queste difformità sono legate a diverse affinità della SST biologica tetradecapeptide e dei diversi derivati sintetici per i recettori. Per octreotide, vapreotide e lanreotide sono stati sviluppati preparati a lunga durata, per una maggiore maneggevolezza terapeutica, tollerabilità da parte del paziente, sottoposto a 1 o 2 iniezioni, mensili, invece di prolungate o ripetute infusioni giornaliere, oltre a conseguire un vantaggio terapeutico conseguente alla stabilità e permanenza delle concentrazioni sieriche efficaci e stabili di SST. Derivati radiomarcanti dei tre analoghi della SST, sono stati sintetizzati e usati come radiofarmaci per la scintigrafia recettoriale della SST. Il profilo di sicurezza di questi analoghi è stato studiato ed è ben conosciuto. La maggior parte delle reazioni negative a questi peptidi consistono in transitori e tollerabili disturbi gastrointestinali, colelitiasi, effetti sul metabolismo del glucosio, solitamente di scarsa rilevanza clinica, il che rende SST e analoghi sostanze sicure

per uso prolungato. Si stanno sviluppando nuovi analoghi della SST selettivi dei recettori e “universali” e si stanno studiando combinazioni di derivati, ora disponibili, con altri agenti citotossico e/o ormonali alla ricerca di un trattamento delle popolazioni cellulari tumorali efficace e ben tollerato. La chemioterapia selettiva, mirata al recettore della SST, mediante composti che coniugano SST e chemioterapici, e la terapia genetica, che può trasferire il gene del SSTR2 in cellule neoplastiche, sono state testate con successo in studi sperimentali, dovrebbero avere in tempi brevi ampie e diffuse applicazioni cliniche.

Una ricerca sulla capacità dell’octreotide d’indurre l’apoptosi è stata pubblicata su *Anticancer Res.* nel 2001 da **Zalatnai**³⁶ e AA: “Induzione all’apoptosi e stato di fosforilazione negli eterotrapianti di carcinoma pancreatico umano in seguito a trattamento con octreotide”. Eterotrapianti di cancro del pancreas umano (PZX-15/f4), fatti crescere in topi immunosoppressi, sono stati trattati con Sandostatina (2 x 100 microg. / b.w. s.c.) per quattro settimane. L’attività mitotica ed apoptotica sono state valutate con l’individuazione istochimica di fosfotirosina e proteina bcl 2. I risultati furono significativi perché nel gruppo trattato cinque tumori su sedici, mostravano una riduzione del volume dal 20 al 68% con notevole incremento delle cellule apoptotiche (18 +/-1,1 mm² nei controlli, P inferiore a 0,0012). Allo stesso tempo è stata trovata una riduzione molto significativa del numero delle cellule tumorali positive alla fosfotirosina (40,9%, da 64,9<<5 P u 0,0001). L’attività mitotica non ha registrato significative variazioni. Sia i tumori non trattati, che quelli

³⁶ ZALATNAI e AA, *Apoptosis-induction and phosphorylation state in human pancreatic carcinoma xenografts following octreotide treatment*, *Anticancer Res.* 2001 Jan-Feb;21(1A):477-80.

trattati erano negativi al bcl 2. Pertanto i risultati confermano che l'octreotide ha indotto apoptosi negli eterotrapianti di cancro pancreatico umano, accompagnata da incremento di fosforilazione nelle cellule tumorali, mentre l'attività mitotica non è stata influenzata e non è stata indotta l'espressione del bcl-2.

Relativamente all'analogo della somatostatina, l'octreotide, è bene sottolineare la sua azione elettiva sui recettori 2 e 5 (SST), come evidenziato nel gennaio del 2002 da **de Herder**³⁷ e AA, che hanno pubblicato su *Curr. Opin. Oncol.* una ricerca dal titolo "Somatostatina e analoghi: uso diagnostico e terapeutico". Gli autori richiamano l'attenzione sul dato, che ha una determinante valenza terapeutica, che mentre la somatostatina tetradecapeptide ha affinità per tutti e sei relativi recettori cellulari, gli octapeptidi si legano selettivamente con i recettori 2 e 5. Ne deriva che, non essendovi ancora certezza circa il patrimonio recettoriale delle tante varietà tumorali, ed essendo nota l'attività proapoptotica, antiproliferativa, antiangiogenetica e antimetastatica delle somatostatine, nonché la relativa emivita, sarebbe opportuno per conseguire il massimo di efficacia terapeutica, associare la somatostatina a 14 amminoacidi per infusione temporizzata sottocutanea a 10 ore con somatostatina ritardo a otto amminoacidi, bilanciandone e integrandone i dosaggi in base alle caratteristiche e peculiarità, delle specifiche patologie neoplastiche e alle singole situazioni degli ammalati.

³⁷ DE HERDER e LAMBERTS, *Somatostatin and somatostatin analogues: diagnostic and therapeutic uses*, *Curr Opin Oncol.* 2002 Jan;14(1):53-7.

L'obiettivo strategico della terapia Di Bella è l'apoptosi cellulare neoplastica, conseguita attraverso il sinergismo multifattoriale dei componenti, delle cui proprietà proapoptotiche, la letteratura sta dando ampia e crescente conferma.

Apoptosi secondo il prof. Di Bella

Dal greco apo (prefisso = oltre, dopo), ptosis (spostamento in giù), per significare una forma di disintegrazione cellulare finemente organizzata, che si traduce nella risoluzione in vescicole ricoperte da membrane. Che nessuna cellula sia eterna e che tutte muoiano è un concetto da tempo valido in biologia. Che la morte svolga un ruolo decisivo nel conferire forma e funzione ai tessuti adulti, è un'evoluzione relativamente recente, che ha raccolto circa 20.000 lavori negli ultimi 5 anni, ed ha illustrato quanta parte la morte della cellula abbia nel ricambio, ad esempio, della cute e delle mucose aereo digestive e genitali, nell'assicurare le funzioni tipiche delle cellule in queste sedi. La mancata, difettosa sostituzione delle cellule che muoiono, con altre funzionanti in condizioni perfette è un principio fondamentale dell'integrità dei tessuti viventi, laddove l'accoppiamento della morte con eccesso di riproduzione porta al tumore o a insufficienze funzionali.

Nella morte di una cellula, come è stato dimostrato la prima volta da **Ellis e Horoviz**³⁸ nel nematode *Caenorhabditis elegans*, la morte della cellula appare essere l'esito finale di una serie di reazioni programmate secondo uno schema genetico,

³⁸ ELLIS e HOROVIZ, *Genetic control of programmed cell death in the nematode C. elegans*, Cell. 1986 Mar 28;44(6):817-29.

impostato sull'attività di *cisteina – proteasi chiamate anche caspasi*, il cui fine precipuo sarebbe quello di eliminare cellule che potrebbero sembrare estranee e pericolose. Il muscolo è provvisto di caspasi o proteasi con cisteina. Dette proteasi esistono normalmente nella cellula come proenzimi inattivi. Nei mammiferi sono state identificate oltre 13 caspasi, che agiscono secondo modalità diverse espresse da “chaperoni apoptotiche” che condizionano la loro disposizione adatta alla loro attivazione.

Tutte le caspasi hanno simile specificità di clivaggio. Il mezzo più semplice di attivazione di una procaspase consiste nell'esporsi ad una caspase precedentemente attivata. S'intuisce così la “cascata delle caspasi”, una seconda modalità di attivazione è la “vicinanza indotta”, come nella caspase-8 dove c'è un'alta concentrazione locale di procaspase-8. Con questa modalità la bassa attività proteasica della procaspase basta a guidare l'attività proteolitica del complesso procaspase-8-recettore.

Tutte le caspasi inizialmente attivate, affollandosi per superespressione o aggregazione indotta sono capaci di attivare altre procaspasi. Oltre a questa modalità d'attivazione delle caspasi, pare ve ne siano altre due. La morte cellulare nella *Caenorhabditis elegans* segue le identiche tappe dell'apoptosi nei mammiferi. Sono state identificate nelle cellule dei Nematodi tre proteine mortali, una di esse regolatrice dell'apoptosi. Un'altra proteina può interferire con altre caspasi, altre vanno incontro a processi di autoattivazione. Si ritiene che le tre proteine formino un

complesso ternario inattivo, l'apoptosoma. Non tutti i componenti del sistema possono oligomineralizzarsi.

Un altro importante organo sulla via della morte programmata sono i mitocondri, che sono partecipi di numerose reazioni dell'apoptosi. Con la liberazione del citocromo C nel citoplasma i mitocondri possono contribuire ad attivare le caspasi. Oltre ad essere sostenuta dai recettori della morte, l'apoptosi può anche venire iniziata da vari fattori che possono danneggiare il DNA, compresi la luce ultravioletta, l'irradiazione X e la chemioterapia. Le proteine che risentono del danno del DNA favoriscono l'apoptosi bloccando la divisione cellulare attraverso un'alterazione molto avanzata della cellula. L'alterazione di questo regolatore potrebbe ugualmente indurre alterata proliferazione cellulare e il cancro, quando si autodistruggono o per qualche tempo cessano di dividersi.

Quando l'apoptosi si avvera oltre il tempo giusto si può giungere al M. di Alzheimer. La cura in queste condizioni consisterebbe nell'inibire l'apoptosi, e poiché le caspasi giocano un ruolo preponderante nella maggior parte dei programmi dell'apoptosi, verso le caspasi dovrebbe orientarsi la parte fondamentale dell'intervento terapeutico.

Morbo d'Alzheimer e apoptosi secondo il prof. Di Bella

Oltre alla proteina denominata β -amiloide ($A\beta$) si è seguita la patogenesi del M. d'Alzheimer attraverso lo studio dell'apoptosi. In effetti, nei neuroni del cervello di pazienti con M. di Alzheimer si riscontrano diversi segni caratteristici

dell'apoptosi, come la frammentazione del DNA. Inoltre oltre alla frammentazione del DNA – segno caratteristico dell'apoptosi – sono state trovate tre proteine: l'A β ed altre due chiamate preseniline, che sembrano guidare la cellula verso l'apoptosi. Per la mancata riproduzione di un modello di Alzheimer negli animali non si è potuto ancora dimostrare con certezza se inibendo l'apoptosi si blocca anche l'Alzheimer.

Che l'apoptosi potesse avere un ruolo nella morte del neurone nell'Alzheimer fu postulato da **Coltman e Andersen**³⁹ con la dimostrazione che la proteina A β che si forma nei cervelli colpiti da Alzheimer provoca la morte di neuroni in coltura con un processo di apoptosi e non di necrosi. Il reperto ulteriore di frammentazione del DNA lasciò scettici alcuni ricercatori. Coltman ha trovato anche attivazione della caspasi; però in qual maniera la proteina A β provochi l'apoptosi non è ancora noto. **D'Amiamio & coll.** Dell'Istituto Nazionale d'Allergia e malattie infettive videro nel 1996 che cellule PC coltivate, simili ai neuroni in presenza di presenilina sono molto più sensibili ai fattori dell'apoptosi, compresa la proteina A β . Una forma mutante della cellula PC₁₂ che formava forme mutanti di presenilina 2 moriva con maggiore probabilità.

Diversi AA francesi hanno visto che due proteine – la p-53 e la p-21 – cambiano la produzione di presenilina 1, il che favorisce l'apoptosi, come se la presenilina 1 fosse normalmente ad attività antiapoptosica. Altri AA hanno visto che in neuroni coltivati che vanno incontro ad apoptosi le preseniline sono eliminate dalle caspasi come se la presenilina 1 inattivasse il processo eliminando la caspasi.

³⁹ COLTMAN e ANDERSEN, *Molecular Neurobiology*: 1995, 10, 19.

Sembra anche che forme mutanti di presenilina possano essere meno attive delle proteine normali. Se le cose fossero così una cura sarebbe l'eliminazione della distruzione della presenilina. Le vedute sulla funzione della presenilina sono tuttora speculative, e non sono dimostrate. La maggior parte degli AA ritiene che se l'Alzheimer è provocata da apoptosi, questa è allora provocata da A β , e l'effetto della mutata presenilina consisterebbe nell'aumentare i livelli di A β . In diversi laboratori si è dimostrato che preseniline mutanti inducono i neuroni a formare maggiori quantità di A β , particolarmente la forma più pericolosa di presenilina che contiene 42 aminoacidi. Ciò significherebbe che mutazioni della presenilina siano in grado di provocare Alzheimer generando maggiori quantità di A β 42.

Occorrono naturalmente più ricerche, anche se l'apoptosi gioca un ruolo nella genesi dell'Alzheimer. Molti tuttavia sono gli AA che ritengono che se anche l'apoptosi fosse rallentata o bloccata, la cascata dei fenomeni che portano all'Alzheimer non sarebbe interamente inibita. Quando si ha il blocco dell'apoptosi i neuroni hanno già subito un danno rilevante e spesso irreversibile.

Segnalazione e modulazione; recettori dell'apoptosi secondo il prof Di Bella

Il controllo del numero di cellule nei metazoi si svolge per eliminazione di cellule pericolose per l'esistenza. Alcune si comportano come sensori, sono denominate recettori della morte e reagiscono alla presenza di segnali extracellulari scatenando il meccanismo intrinseco dell'apoptosi.

Nei metazoi vi sono cellule che contengono l'apparato enzimatico capace di attivare l'apoptosi. Nel nematode *Caenorhabditis elegans* vi sono tre prodotti genici, essenziali per l'apoptosi: CED-3 e CED-4 che la promuovono, e il CED-9 che la inibisce (**Mengartner M.O. & H.R. Horoviz**⁴⁰). Il CED-3 è una caspase, una cisteinprotease, che idrolizza alcune proteine dopo residui specifici di ac. aspartico; l'enzima è reperibile come zimogeno, che è autoattivato (**Salvesen G. S.**⁴¹ et al). Il CED-4 si lega al CED-3, e ne promuove l'attivazione; il CED-9 invece si complessa con CED-4 e CED-3 e mantiene inattivo il CED-3. Gli stimoli dell'apoptosi staccano il CED-9, attivano così CED-3, mentre il CED-9 si lega al CED-4 ed impedisce che si attivi il CED-3.

Il CED-9 normalmente è complessato con CED- 4 e CED- 3, e mantiene il CED-3 inattivo. Gli stimoli dell'apoptosi provocano una dissociazione del CED-9, consentono un'attivazione del CED-3 ed inducono l'apoptosi. Nei mammiferi le caspasi sono simili al CED-3. L'APAF-1 è l'unico omologo del CED-4. I prodotti della famiglia genica di mammiferi B-cl-2 sono correlati con CED-9 e comprendono 2 sottogruppi di proteine capaci di inibire o promuovere l'apoptosi.

Il meccanismo dell'apoptosi è normalmente governato dall'ambiente della cellula e da sensori nel suo interno. La cellula inizia l'apoptosi quando perde i contatti con l'esterno ovvero quando sopravvengono danni nel suo interno. S'instaura anche l'apoptosi quando una cellula è contemporaneamente sollecitata a progredire o

⁴⁰ MENGARTNER M.O. & H.R. HOROVIZ, *Cell*, 1994, 76, 665.

⁴¹ SALVESEN et al., *Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation*, *Science*. 1998 Nov 13;282(5392):1318-21.

a dividersi. Un altro meccanismo è anche quello dell'apoptosi "istruitiva", particolarmente importante nel sistema immunitario. I "recettori della morte" si trovano sulla superficie della cellula e trasmettono i segnali per l'apoptosi a partire da specifici "leganti mortali" che possono attivare caspasi mortali entro pochi secondi dal legame, provocando un decadimento della cellula nell'ambito di qualche ora. I recettori della morte appartengono al TNF (= tumor necrosis factor), di una superfamiglia di recettori genici che stano nel dominio extracellulare ricco di citrina. Questi recettori avviano il meccanismo dell'apoptosi, per quanto talvolta possano dominare il meccanismo opposto.

Il recettore della morte meglio caratterizzato è il CD 95, chiamato anche Fas o Apol, ed INFRI, chiamato anche p 55 o CD120a. altri recettori della morte sono quello degli uccelli CAR 1, il DR 3 o APO 43, il WSL₁, TRAMP o LARD -DR4 e DR5 è chiamato anche APO₂, TRAIL- R₂, Trick-2 o KILLET. Il p-75, ONGF contiene anche un dominio recettivo della morte. I legami che attivano questi recettori ad eccezione della NGF appartengono alla superfamiglia del gene TNF. CD 95 e CD 95L giocano un ruolo importante soprattutto in 3 tipi di apoptosi fisiologica. La delezione periferica di cellule T mature attivate al termine della risposta immunitaria. L'uccisione di bersagli, come le cellule infette da virus, o cellule cancerose da parte di cellule T e di cellule natural - killer; uccisione di cellule infiammatorie in punti immunitariamente privilegiati come l'occhio. Dati sulla funzione biologica di CD 95 si sono ottenuti da certi ceppi di topi e da pazienti che hanno geni difettosi per CD 95 o CD 95L.

Tali mutazioni possono portare ad accumulo di cellule linfoidi alla periferia e ad una fatale sindrome autoimmune caratterizzata da allargamento massivo dei linfonodi. CD95 e CD 95L partecipano anche alla soppressione patologica della sorveglianza immunitaria, cioè all'eliminazione di cellule immunoreattive al tumore, che costituzionalmente esprimono CD 95L.

Come altri termini della famiglia TNF, anche il CD 95L è una molecola omotrimerica. La struttura cristallina di linfotossina alfa nel complesso con TNF 1 induce a pensare per analogia che ogni trimero CD 95L leghi la molecola di CD 95. Poiché nel dominio della morte appare la tendenza associativa il legame di CD 95 porta all'ammasso di recettori nel dominio della morte. Una proteina chiamata FADD (Fas Associated Death Domain, ed anche Mart) si lega a mezzo della parte della morte all'ammasso dei recettori della morte. FADD contiene anche un "dominio di affettore della morte" che si lega ad una parte analoga ripetuta in tandem nell'ambito della forma zimogenica della caspase-8 (chiamata anche FLICE o MACH). Si tratta di un esempio specifico di un'interazione omofila globale denominata ARD, che si trova in diverse caspase con vasto predominio, comprendente le caspasi-2, -8, -9, -10. per reclutamento con FADD l'oligomimeralizzazione della caspase- 8 dirige la sua attivazione attraverso un autoclivaggio. La caspase-8 poi attiva le caspasi effettive come la caspase 9, l'omologo funzionale in mammiferi della CED-3, che porta la cellula verso l'apoptosi. Il FADD è essenziale per l'induzione dell'apoptosi ad opera del CD 95. Oltre all'accoppiamento con CD 95 per la caspase-8 il FADD possiede

anche altre funzioni di segnalazione critica. Diverse altre proteine citoplasmatiche oltre il FADD possono legarsi con CD 95.

Il TNF è prodotto da macrofagi attivati e da cellule T, in risposta a processi infettivi. Il TNF attiva i fattori di trascrizione dell'infiammazione e dell'immunocolorazione. In alcuni tipi di cellule il TNF induce apoptosi attraverso il TNF R₁. Contrariamente al CD 95L il TNF difficilmente scatena apoptosi a meno che sia bloccata la sintesi proteica, il che suggerisce la preesistenza di fattori cellulari che possano sopprimere lo stimolo per l'apoptosi generato dal TNF. L'espressione di queste proteine soppressive è probabilmente controllata da NF-KB e da JNK/AB 1. Il TNF trimerizza il TNF R₁, fattore a seguito di legame, provocando l'associazione dei recettori de dominio della morte.

L'idea di marcare recettori specifici della morte per indurre apoptosi nei tumori è attraente, in quanto i recettori della morte hanno accesso diretto al meccanismo della caspasi. Contrariamente a molti chemioterapici o radiazioni i recettori della morte danno inizio all'apoptosi indipendentemente dal gene soppressore del tumore p-53, che risulta inattivato per mutazione in oltre al metà dei cancro umani. Malgrado questi vantaggi l'utilità clinica del TNF come del CD 95L è stata ostacolata da effetti tossici collaterali. La somministrazione sistemica di certe dosi di TNF provoca una grave infiammazione simile ad una shock settico, che si ritiene condizionata soprattutto dall'induzione di geni xx infiammatori nei macrofagi e nelle cellule endoteliali a mezzo dell'attivazione con NF-KB. L'iniezione di anticorpi a CD 95 nei

topi portatori di tumore può riuscire letale per induzione di apoptosi negli epatociti che esprimono grandi quantità di CD 95.

Mitocondri e apoptosi secondo il prof Di Bella

Numerosi aspetti dell'apoptosi sono correlati con i mitocondri, tra cui la liberazione di attivatori della caspasi come il citocromo C, i cambiamenti nel trasporto elettronico, l'alterata ossido-riduzione cellulare, la partecipazione della famiglia delle proteine pro- e anti- apoptotiche B cl-2.

Circa due milioni di anni fa le cellule progenitrici di quelle degli eucarioti entravano in associazione con gli antenati di batteri con porpora. Il che diede enormi vantaggi nell'atmosfera di O₂ che emergeva e che era tossico alla massima parte delle altre forme. Ne risultò una cellula protoeucariotica i cui batteri endosimbiotici divennero i mitocondri.

Con quest'alleanza sorsero conflitti catastrofici fra due genomi. Nel nuovo mondo aerobico la vita e la morte furono controllati dai protomitocondri che fornirono non solo antiossidanti critici, ma anche una fonte di O_2 ossigeno reattivo (ROS) quale prodotto collaterale della fosforilazione ossidativa. Le condizioni che favorirono i protomitocondri nei confronti della cellula ospite avrebbero provocato la morte della cellula e la liberazione del liberamente vivente endosimbionte. La simbiosi sarebbe perciò diventata pericolosamente instabile, fintanto che geni essenziali per il metabolismo dei mitocondri e per la biogenesi non si sarebbero trasferiti al genoma nucleare, risultandone una simbiosi obbligata. L'apoptosi è

indipendente dalla fosforilazione ossidativa, mancando l'esigenza di una DNA mitocondriale. La funzione centrale dei mitocondri come orchestratori dell'apoptosi è riconosciuta in diversi sistemi.

Oggi sappiamo che gli effettori dell'apoptosi sono una famiglia di proteasi cisteiniche intracellulari chiamate caspasi. Inibendo le caspasi non si riesce sempre ad inibire la morte indotta da stimoli proapoptotici. Anche se inibitori delle caspasi bloccano una parte o tutta la morfologia apoptotica indotta da sottrazione di fattori di crescita, da etoposide, actinomicina D, UV, stauroporina, cresciuta espressione di cMyc, o di glucocorticoidi, non necessariamente mantengono il potenziale replicativo o clonogenico; alla fine la cellula, malgrado inattivazione della caspasi muore con una morte più lenta non apoptotica. Al contrario delle proteine antiapoptotiche come Bax, una proteina della morte di cellule di mammiferi, che si localizza sulle membrane mitocondriali, può provocare danno ai mitocondri e la morte delle cellule anche quando le caspasi sono inattivate. Queste osservazioni confermano l'esistenza di una morte cellulare.

Somatostatina e angiogenesi

Significativa e documentata è anche la capacità antiangiogenetica della somatostatina a 28, 14 e a 8 aminoacidi. È noto l'apporto della neoangiogenesi alla proliferazione neoplastica e al processo di metastatizzazione. Prima della formazione di nuovi vasi la velocità di proliferazione e l'accrescimento neoplastico sono nettamente limitati, assumendo un andamento quasi esponenziale quando il fattore di

crescita vascolare specifico VEGF e altri come EGF, TGF, PDGF, IGF-1, stimolano attivamente una veloce proliferazione delle cellule endoteliali e di quelle muscolari lisce. Le cellule endoteliali dell'angiogenesi neoplastica sono differenziate, "normali" e pertanto rispondenti fisiologicamente ai condizionamenti endocrini. *I meccanismi antiangiogenetici neoplastici della somatostatina e analoghi si realizzano sia attraverso l'inibizione dell'adenilato-ciclasi, che riducendo il flusso di Ca²⁺.*

Nel 2001 **Cascinu**⁴² e AA hanno pubblicato uno studio: "Inibizione del fattore di crescita vascolare ed endoteliale mediante octreotide in pazienti con cancro colonrettale". Gli autori affermano che il fattore di crescita endoteliale (VEGF) sembra essere essenziale per l'angiogenesi e la crescita del cancro colon rettale, pertanto la sua inibizione può arrestare la crescita del tumore e inibire la sua potenzialità metastatica, infatti, è già stato dimostrato che l'octreotide inibisce la crescita dei tumori colon rettali in vitro e in vivo. Una parte dell'attività antiproliferativa dell'octreotide potrebbe essere dovuta alle sue proprietà antiangiogene. Gli effetti dell'octreotide sul VEGF furono studiati in 35 pazienti con cancro operabile colonrettale, cui fu somministrato due settimane prima dell'operazione. La concentrazione del VEGF nel siero e nei tessuti fu determinata prima e dopo la somministrazione d'octreotide, evidenziandone una riduzione statisticamente significativa, considerando sia la percentuale di cellule VEGF positive, (P = 0,006), che l'intensità di colorazione del VEGF (P=0,03). Una significativa riduzione fu osservata nella concentrazione sierica di VEGF (P=0,03).

⁴² CASCINU e AA, *Inibizione del fattore di crescita vascolare ed endoteliale mediante octreotide in pazienti con cancro colonrettale*, Cancer Invest 2001;19(1):8-12.

Ciò a dimostrazione che l'octreotide inibisce l'incremento di VEGF nel tumore colonrettale e che la sua concentrazione sierica è relativa a quella tissutale, rappresentando una metodica affidabile per monitorare gli agenti antiangiogenetici.

È significativo il fatto che il livello più elevato di neoangiogenesi e di densità dei microvasi sia stato individuato nei tumori pituitari, da **Vidal**⁴³ e AA. Gli autori considerano che lo sviluppo del tumore dipende da vari fattori, tra cui, l'angiogenesi, essi, infatti, non possono svilupparsi, se non si formano nuovi vasi per consentire l'apporto di fattori nutritivi e rimuovere i prodotti catabolici. Un incremento dell'angiogenesi è correlata allo sviluppo del tumore e alle potenziali metastasi in molti tipi di tumore, ciò indica che la formazione di nuovi vasi è un indice prognostico dell'evoluzione neoplastica. Gli autori osservano una tendenza dei tumori pituitari maggiormente vascolarizzati ad essere invasivi, con una proporzionalità diretta tra vascolarizzazione e invasività. La densità dei microvasi è stata valutata in 157 diversi tipi d'adenomi pituitari e in 7 carcinomi pituitari utilizzando l'immunoistochimica per l'antigene CD-34, affidabile indicatore delle cellule endoteliali.

Lohrer⁴⁴ e AA hanno studiato negli adenomi ipofisari la soppressione del VEGF mediante desametazone nel 84% dei casi studiati, osservando anche da parte del 92% degli adenomi ipofisari umani studiati una produzione di VEGF coinvolto nell'angiogenesi, proliferazione, e invasività tumorale.

⁴³ VIDAL e AA, *Microvessel density in pituitary adenomas and carcinomas*, Virchows Arch. 2001 Jun;438(6):595-602

⁴⁴ LOHRER e AA, *Vascular endothelial growth factor production and regulation in rodent and human pituitary tumor cells in vitro*, Neuroendocrinology. 2001 Aug;74(2):95-105.

L'angiogenesi nei tumori ipofisari è stata descritta anche da **Turner**⁴⁵ e AA nella pubblicazione "Angiogenesi negli adenomi pituitari-relazione con la funzione endocrina, trattamento e risultati". Gli AA sottolineano il rapporto tra aspetti clinico-evolutivo-prognostici e angiogenesi tumorale. Hanno studiato la densità dei microvasi (MVD) dei tumori pituitari mediante il conteggio dei microvasi identificati con tre diversi indicatori endoteliali, usando gli anticorpi CD31, l'antigene legato al fattore otto e l'Ulex europeo *botinylated* (agglutinina I UEAI) in 142 adenomi pituitari chirurgicamente rimossi. L'età non aveva alcun rapporto con MVD, il dato significativo era che i prolattinomi più voluminosi e invasivi erano molto più vascolarizzati dei non invasivi e con volume più contenuto.

In altri tumori cerebrali, i Gliomi, l'inibizione del fattore di crescita vascolare VEGF mediante SST è stata studiata da **Mentlein**⁴⁶ e AA in cellule di glioma umano di diversi stadi in coltura, osservando come la loro secrezione di VEGF, già a concentrazioni nano-molari e con effetto dose-dipendente, veniva inibito dalla co-incubazione con SST e analoghi dal 25% all'85% relativamente alla dose. Studiando anche l'incremento significativo della secrezione di VEGF da parte di altri fattori di crescita potenzialmente neoplastici, come EGF e FGF, o dall'ipossia, gli AA hanno osservato come, anche in questa situazione, la concentrazione di VEGF sia ridotta di oltre il 50% dalla SST. Questi studi hanno confermato la potente azione antiangiogenetica e pertanto antiblastica della SST e analoghi.

⁴⁵ TURNER e AA, *Angiogenesi negli adenomi pituitari-relazione con la funzione endocrina, trattamento e risultati*, J Endocrinol 165 "2" :476 -81.2000.

⁴⁶ MENTLEIN e AA, *Somatostatin inhibits the production of vascular endothelial growth factor in human glioma cells*, Int J Cancer. 2001 May 15;92(4):545-50.

Studi recenti sull'anti-angiogenesi nella terapia del cancro da parte di **Kishi**⁴⁷ e AA, dopo aver confermato il rapporto diretto tra crescita, metastatizzazione del tumore e angiogenesi, sottolineano non solo l'importanza della funzione inibitoria di due componenti del MDB, ac. Retinoico e somatostatina, ma il razionale stesso del MDB attraverso una multiterapia d'agenti anticancerogeni. Ulteriore conferma proviene dalla pubblicazione di **Albini**⁴⁸ e AA "La somatostatina controlla la crescita del sarcoma di Kaposi mediante inibizione dell'angiogenesi". Lo studio, condotto su eterotrapianti di sarcoma di Kaposi in topi nudi è interessante in quanto le cellule tumorali non avevano espresso alcun recettore per la somatostatina, che aveva inibito in maniera potente la proliferazione neoplastica. L'esame istologico aveva evidenziato una vascolarizzazione limitata nei tumori trattati con somatostatina, rispetto al gruppo di controllo. La somatostatina si è rivelata un potente inibitore dell'angiogenesi in un esame in vivo. In vitro, ha inibito lo sviluppo e l'invasione delle cellule endoteliali. Anche la migrazione dei monociti, importanti mediatori della crescita angiogenica, è stata inibita dalla somatostatina. Gli autori concludono che la discussa funzione della somatostatina nel trattamento del tumore e i relativi protocolli terapeutici, dovrebbero essere riesaminati in considerazione di questi fatti.

⁴⁷ KISHI e AA, *Recent studies on anti-angiogenesis in cancer therapy*, Nippon Rinsho. 2000 Aug;58(8):1747-62. Review. Japanese.

⁴⁸ ALBINI e AA, *La somatostatina controlla la crescita del sarcoma di Kaposi mediante inibizione dell'angiogenesi*, Faseb J 13"6":647-55. 1999.

Uno studio analogo è stato pubblicato da **Corsaro**⁴⁹ e AA sul “Controllo somatotinergico della crescita del sarcoma di Kaposi attraverso l’inibizione dell’angiogenesi”. Gli AA hanno inibito efficacemente lo sviluppo di un eterotrapianto di sarcoma di Kaposi in topi nudi, malgrado le cellule tumorali non presentassero SSTR. L’esame istologico ha rivelato una vascolarizzazione limitata nei tumori trattati con la SST, rispetto ai controlli. In vivo la SST si è rivelata un potente inibitore dell’angiogenesi, in vitro ha inibito la crescita e invasione delle cellule endoteliali e la migrazione dei monociti, importanti mediatori della cascata angiogenica. Sia le cellule endoteliali che i monociti hanno espresso mRNA dei SSTR. Ciò dimostra che la SST è un potente fattore antitumorale antiangiogenetico attraverso l’azione diretta su monociti e cellule endoteliali, pertanto alla luce di questi dati, dovrebbe essere attentamente preso in considerazione rivalutato e riesaminato l’impiego della SST nei protocolli terapeutici oncologici.

Il dato è confermato dagli studi di **Casibang**⁵⁰ e AA sulla capacità della somatostatina d’inibire l’attivazione dell’angiogenesi da parte della prostaglandina E2 e del peptide vasointestinale VIP. È dimostrato che E2 e VIP, agiscono attivando i mRNAs del fattore di crescita endoteliale e vascolare delle cellule VEGF. Gli autori hanno dimostrato che l’aumento in cAMP causato da prostaglandina E2 e VIP è stato invertito dalla somatostatina (SST).

⁴⁹ CORSARO e AA, *Controllo somatotinergico della crescita del sarcoma di Kaposi attraverso l’inibizione dell’angiogenesi*, Minerva Endocrinol 26 “4”:273-6.

⁵⁰ CASIBANG e AA, *Prostaglandin E2 and vasoactive intestinal peptide increase vascular endothelial cell growth factor mRNAs in lung cancer cells*, Lung Cancer. 2001 Feb-Mar;31(2-3):203-12.

Uso della somatostatina in vari tumori

Adenomi ipofisari

Abe⁵¹ e AA hanno studiato l'effetto del trattamento preoperatorio con octreotide per tre mesi in 90 pazienti affetti da adenomi pituitari GH secernenti, osservando in oltre nel 31% di macroadenomi invasivi ipofisari una consistente riduzione del tumore e un'inibizione dell'increzione di GH in circa il 90 dei casi, in assenza di significativi effetti collaterali.

Andersen⁵² e AA hanno studiato, mediante RMN, in una decina di macroadenomi ipofisari l'effetto sul volume indotto dall'uso combinato di octreotide e cabergolina, componenti dell'oncoterapia MDB. In sei pazienti si è ridotto il volume del tumore, con buona tollerabilità della terapia.

Il dato è confermato dalla pubblicazione di **Attanasio**⁵³ e AA dal titolo "Normalizzazione del GH/IGF e riduzione del tumore durante il trattamento dell'acromegalia con Lanreotide". Sono stati studiati 73 pazienti per 12 mesi osservando una forte inibizione dell'increzione di GH/IGF nel 100% dei casi trattati ogni 21-28 giorni. I pazienti con i più bassi livelli ormonali basali e quelli oltre i 55 anni, hanno avuto la migliore risposta. Il mantenimento del trattamento fino a 18

⁵¹ ABE e AA, *Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical center*, Eur J Endocrinol. 2001 Aug;145(2):137-45.

⁵² ANDERSEN e AA, *In vivo secretory potential and the effect of combination therapy with octreotide and cabergoline in patients with clinically non-functioning pituitary adenomas*, Clin Endocrinol (Oxf). 2001 Jan;54(1):23-30.

⁵³ ATTANASIO e AA, *GH/IGF-I normalization and tumor shrinkage during long-term treatment of acromegaly by lanreotide*, J Endocrinol Invest. 2001 Apr;24(4):209-16.

mesi, ha determinato un'ulteriore soppressione di IGF/GH. Una riduzione della massa tumorale è stata riscontrata nel 60% dei pazienti.

A conclusioni simili giunge la pubblicazione di **Caron**⁵⁴ e AA sull'efficacia dell'octreotide ritardo (LAR) in pazienti con adenomi pituitari TSH secernenti, in cui è stata accertata la presenza di SSTR. In pazienti con TSH e T3, T4 elevati la somministrazione mensile di 30 mg di octreotide LAR ha normalizzato i tassi ormonali elevati, rivelandosi un utile strumento terapeutico per il trattamento degli adenomi ipofisari tireotropinosecernenti.

Anche la pubblicazione di **Fassnacht**⁵⁵ e AA riguarda adenomi ipofisari GH secernenti in acromegalici, e riveste un particolare interesse perché rappresenta uno dei pochi contributi della letteratura sugli effetti dell'impiego dell'octreotide in gravidanza. Il caso descritto riguarda una donna acromegalica di 24 anni, trattata con octreotide Lar in gravidanza, che ha partorito normalmente una bimba sana, nonostante il passaggio placentare materno-fetale dell'octreotide. Anche la crescita post natale è stata fisiologica e non è stato notato alcun effetto collaterale della madre e del feto, pertanto anche in gravidanza l'uso dell'octreotide si rivela utile e sicuro.

Essendo ormai accertato il rapporto tra affinità recettoriale degli analoghi sintetici della SST per i vari sottotipi di SSTR e la loro efficacia antiblastica,

⁵⁴ CARON e AA, *Efficacy of the long-acting octreotide formulation (octreotide-LAR) in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenomas*, J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jun;86(6):2849-53.

⁵⁵ FASSNACHT e AA, *Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman*, Clin Endocrinol (Oxf). 2001 Sep;55(3):411-5.

Saveanu⁵⁶ e AA hanno studiato un nuovo analogo della SST Bim -23244, selettivo dei SSTR 2-5, efficace nella soppressione del GH in adenomi ipofisari GH secernenti, resistenti all'octreotide. Sebbene i sottotipi SSTR2-5 siano presenti in maniera consistente negli adenomi GH secernenti, si pensa che SSTR2 sia il modulatore chiave dell'inibizione del rilascio di GH mediato dalla SST. Recentemente comunque è stato dimostrato che un agonista preferenziale di SSTR5, il BIM 23268, non solo sopprime il rilascio di PRL da parte di prolactinomi e adenomi GH-PRL misti, ma inibì il rilascio di GH, in circa il 50% degli adenomi. Gli AA, in adenomi hanno quantificato la presenza di SSTR2-5 e gli effetti sulla soppressione di GH da parte della SST-14, dell'octreotide, di un analogo con particolare affinità per SSTR2, il Bim 23197E, uno affine a SSTR5, il BIM-23268, oltre a un nuovo analogo con affinità sia per SSTR2, che 5, il BIM 23244. Gli analoghi ad affinità esclusiva per il SSTR5 non furono in grado di inibire il rilascio di GH. Nei tumori parzialmente sensibili all'octreotide la presenza di SSTR2 era nettamente inferiore, e quella di SSTR5 superiore, che negli adenomi pienamente rispondenti all'octreotide. Negli adenomi parzialmente responsivi all'octreotide, il composto affine a SSTR5, il BIM 23268 e il BIM 23244, affine sia a SSTR2, che SSTR5, si rivelarono efficaci nell'inibizione di GH.

⁵⁶ SAVEANU e AA, *Bim-23244, a somatostatin receptor subtype 2- and 5-selective analog with enhanced efficacy in suppressing growth hormone (GH) from octreotide-resistant human GH-secreting adenomas*, J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jan;86(1):140-5.

Kun⁵⁷ e AA hanno valutato la risposta di 18 adenomi pituitari TSH secernenti, ad un analogo a lento rilascio della SST, il Lanreotide. Gli AA, partendo dalla considerazione che gli analoghi della SST, si sono rivelati efficaci nel trattamento di adenomi pituitari TSH secernenti, hanno cercato di ovviare all'inconveniente (rappresentato dalla necessità derivante dall'impiego di vari analoghi di SST), di praticare diverse iniezioni sottocute nell'arco della giornata, valutando l'effetto di un analogo a lento rilascio, Lanreotide(Sr-L), sia sulla secrezione del TSH, che sul volume dell'adenoma. Lo studio relativo a 18 ammalati ipertiroidici per ipersecrezione di TSH, da parte di adenomi ipofisari evidenziati mediante RMN, ha valutato oltre al tasso plasmatico di TRH, anche FT3 ed FT4 e la colecisti mediante ultrasuoni, per il noto effetto inibente della SST e analoghi sulla Colecistochinina. Già dopo 1 mese l'ipertiroidismo migliorò sensibilmente in tutti i pazienti valutati, così come il livello di TSH, senza apprezzabili effetti collaterali o insorgenza di colelitiasi. Dopo sei mesi 13 dei 16 casi avevano raggiunto livelli fisiologici di TSH, FT3, FT4. I dosaggi di Sr-L impiegati andarono da una fiala intramuscolo da 30 mg ogni 14 giorni, per il 1° mese, a una ogni 10 giorni in 7 pazienti per 5 mesi. La risposta positiva e l'assenza di rilevanti effetti collaterali fa di questo analogo della SST, negli adenomi ipofisari TSH secernenti, un efficace e sicuro strumento terapeutico. Il dato è confermato da **Fischler**⁵⁸ che ha descritto un caso di macroadenoma pituitario TSH-secernente, rapidamente regredito, con remissione anche dell'ipertiroidismo mediante octreotide.

⁵⁷ KUN e AA, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 85:4:1487-91.2000Apr.

⁵⁸ FISCHLER e REINHART, *TSH-secreting pituitary macroadenoma: rapid tumor shrinkage and recovery from hyperthyroidism with octreotide*, J Endocrinol Invest. 1999 Jan;22(1):64-5, Journal of Endocrinological Investigation 22:11:65-5.1999.

In soli quattro giorni in un uomo di 44 anni l'octreotide ha eliminato l'ipertiroidismo, la relativa tachicardia sinusale e, in tre settimane, è visibilmente regredita la massa del macroadenoma pituitario.

Buchfelder⁵⁹ e AA hanno studiato le correlazioni cliniche in pazienti acromegalici con tumori pituitari che esprimono gli oncogeni GSP. Gli AA hanno svolto un'analisi comparativa sui dati clinici di 176 pazienti affetti da somatotropinomi pituitari, una parte dei quali ha espresso mutazioni dei GSP attivanti le ciclasti adeniliche. Gli oncogeni GSP sono il risultato delle mutazioni del punto del codone 201 o 227 delle sottounità Gs-alfa della Gs proteina che controlla la ciclasti adenilica. Provocano un aumento dei livelli intracellulari di ACMcP e quindi un'eccessiva secrezione di GH. Lo studio ha confrontato pazienti con mutazione nel codone 201, un gruppo minore di ammalati affetti da mutazione del codone 227, con un gruppo immune da oncogeni GSP. A conferma di studi precedenti, non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa nell'età, volume tumorale e livelli sierici di GH. L'incidenza dei microadenomi si è rivelata più alta negli acromegalici esprimenti oncogeni GSP, con mutazione del codone 227. I tumori esprimenti oncogeni GSP, rispondono più efficacemente all'octreotide con evidente riduzione dei livelli sierici di GH. Pertanto la presenza di oncogeni GSP può rappresentare un attendibile indicatore di risposta all'octreotide. È interessante una

⁵⁹ BUCHFELDER e AA, *Clinical correlates in acromegalic patients with pituitary tumors expressing GSP oncogenes*, Pituitary. 1999 May;1(3-4):181-5.

pubblicazione di **Thapar**⁶⁰ e AA sull'effetto antiproliferativo dell'octreotide in tumori pituitari GH-secernenti, per la programmazione multicentrica e randomizzata dello studio, il cui fine era accertare e quantificare in vivo l'effetto dell'octreotide sulla cinetica del ciclo delle cellule adenomatose GH-secernenti in 32 ammalati. Metà di essi aveva ricevuto per quattro mesi octreotide prima della resezione chirurgica dell'adenoma, che nei rimanenti 16 era stata effettuata senza pretrattamento con octreotide. I tumori sono stati studiati in base al loro profilo immunofenotipico e alle caratteristiche morfologico-ultrastrutturali. Erano stati inclusi 16 adenomi a granuli scarsi e 16 a granuli densi. In ogni caso l'immunocolorazione con l'antigene nucleare specifico delle cellule Ki-67 è stata effettuata con l'uso dell'anticorpo MIB-1. È stata rilevante la risposta *all'octreotide, che ha soppresso nella misura media di 83% la crescita di tumori, rispetto al gruppo di controllo non trattato, dimostrando un notevole effetto antineoplastico negli adenomi somatotropi che si riflette immediatamente a livello del ciclo cellulare.*

La somatostatina nei tumori della mammella, ovaio, utero

Boccardo⁶¹ e AA, considerando l'effetto inibitorio della SST e analoghi sulla crescita neoplastica, il documentato effetto antiangiogenetico e la soppressione degli ormoni lattogenici, ritengono che vi siano nel cancro del seno le basi razionali per un

⁶⁰ THAPAR e AA, *Antiproliferative effect of the somatostatin analogue octreotide on growth hormone-producing pituitary tumors: results of a multicenter randomized trial*, Mayo Clin Proc. 1997 Oct;72(10):893-900.

⁶¹ BOCCARDO e AA, *Management of breast cancer: is there a role for somatostatin and its analogs?*, Chemotherapy. 2001;47 Suppl 2:62-77.

impiego della SST e analoghi, nel contesto di una multiterapia comprensiva di inibitori degli estrogeni, della prolattina e dosi limitate di chemioterapici citotossici, come emerso dai risultati sperimentali di fase 2 e negli esperimenti comparativi condotti. Questa impostazione terapeutica è concettualmente sovrapponibile al MDB, che in aggiunta, e a potenziamento dell'effetto antitumorale, prevede anche l'impiego di molecole prodifferenzianti, proapoptotiche, antiproliferative, antiossidanti, antiradicali liberi e antimetastatiche, come MLT, retinoidi, vitamine E, D, C. Unitamente all'impiego di un componente del MDB, come la SST, pertanto sta affermando progressivamente anche il concetto e il razionale multiterapico antitumorale del MDB.

Gli studi sperimentali di **Chatzistamou**⁶² e AA hanno confermato l'effetto di un analogo della SST(RC-160) sulla crescita di linee di cancro ovario epiteliale umano OV –1063 eterotraspiantato in topi nudi. La somministrazione per 25 giorni di 60 microgrammi di RC-160 diminuì il volume tumorale del 70.9%. I livelli di GH nel siero diminuirono in tutti i gruppi trattati e l'analogo della SST, provocò una significativa riduzione anche del mRNA di IGF1-2 e dei loro recettori nei tumori OV-1063, evidenziata mediante RT-PCR. L'esposizione di colture cellulari OV-1063 al GHRH, IGF1, IGF2, ne stimolò in maniera significativa la crescita. I tumori OV-1063 presentavano mRNA per i recettori GHRH e possedevano punti di legame con esso. Il dato conferma gli analoghi studi immunoistochimici di Lincoln sulla presenza

⁶² CHATZISTAMOU e AA, *Antagonists of growth hormone-releasing hormone and somatostatin analog RC-160 inhibit the growth of the OV-1063 human epithelial ovarian cancer cell line xenografted into nude mice*, J Clin Endocrinol Metab. 2001 May;86(5):2144-52.

di recettori per il GH nelle cellule tumorali e sull'effetto determinante e favorente del GH nell'induzione della degenerazione neoplastica, proliferazione, invasività tumorale, a conferma della razionalità del MDB, comprendente inibitori del GH, come la SST.

Dolan⁶³ e AA hanno riconsiderato tutte le sperimentazioni, sull'impiego della SST e analoghi nei tumori della mammella metastatici, e gli evidenti effetti antiproliferativi della SST attraverso molteplici meccanismi tra cui l'inibizione del GH e degli altri fattori di crescita endocrini come estrogeni e prolattina potenzialmente cancerogeni. Gli AA hanno effettuato una meta analisi effettuata attraverso la miglior regressione valutata imparziale e lineare con osservazioni soppesate inversamente alla loro variabilità, considerando importante un valore di >0.5 . In sintesi una risposta positiva del tumore al trattamento con SST è stato osservato in 87 casi (41,4%), con durata media della risposta di 3,9 mesi. La risposta era migliore quando la SST era somministrata come terapia di prima linea (69,5% contro 28,5%, $P > 0.06$) ed in ammalate con 2 metastasi (455 contro 5,6, $P = 3$). Lievi effetti collaterali si sono presentati in 47 pazienti su 185 (25,4%). La terapia è stata accompagnata da una diminuzione sierica di IGF1.

In conclusione con una risposta positiva in oltre il 40% di tumori metastatici del seno, in assenza di rilevanti effetti collaterali, la SST dimostra di possedere un'efficacia terapeutica e una tollerabilità nettamente e incomparabilmente superiore rispetto a qualsiasi altra terapia medica usata.

⁶³ DOLAN e AA, *Treatment of metastatic breast cancer with somatostatin analogues--a meta-analysis*, Ann Surg Oncol. 2001 Apr;8(3):227-33.

Pilichowska⁶⁴ e AA hanno valutato il valore clinico-patologico e prognostico dell'espressione di SSTR2 e di ER (recettore estrogenico) nel carcinoma umano del seno, notando che il 90% dei tumori immunoreattivi per SSTR2, lo sono anche per ER e l'immunoreattività per SSTR2 si associa ad una prognosi nettamente più favorevole.

Plonowski e Schally⁶⁵ hanno ottenuto l'inibizione di una linea di cellule di carcinoma ovarico umano mediante un analogo citotossico mirato della SST AN-238, che consiste in 2-pyrrolinodoxorubicin, collegato al portatore carrier della STT, RC-121. Questo composto può essere mirato ai tumori che presentano SSTR, quali i carcinomi ovarici. Lo studio è stato condotto in topi nudi eterotrasplantati con tumori ovarici umani UCI-107, l'espressione dei SSTR è stata studiata mediante RT-PCR e l'affinità di AN-238 ai SSTR è stata determinata con analisi dei radioleganti. Questo studio ha dimostrato che la proliferazione di cellule del carcinoma ovarico UCI-107 è inibita in vitro da AN-238. In vivo il volume e il peso dei tumori UCI-107, trattati con AN-238, erano diminuiti di oltre il 60%(P 0,05) rispetto ai controlli. È altamente significativo il dato che la 2-pyrrolinodoxorubicina (AN-201), che rappresenta il radicale citotossico di AN-238, (che lega AN 201 all'analogo della somatostatina RC-121, in funzione di carrier) non ha dimostrato da sola, cioè, non coniugata e non veicolata dall'analogo della SST- RC-121, alcuna attività tumorale e ha provocato significativi effetti tossici. La pubblicazione evidenzia le numerose ed efficaci

⁶⁴ PILICHOWSKA e AA, *Clinicopathological value of somatostatin type 2A and estrogen receptor immunoreactivity in human breast carcinoma*, Endocr Pathol. 2001 Spring;12(1):55-61.

⁶⁵ PLONOWSKI e SCHALLY, *Inhibition of the UCI-107 human ovarian carcinoma cell line by a targeted cytotoxic analog of somatostatin, AN-238*, Cancer. 2001 Sep 1;92(5):1168-76.

prospettive terapeutiche e modalità d'impiego aperte da questo componente del MDB, la somatostatina.

Il dato è pienamente confermato dall'ampio studio sperimentale di **Kahan**⁶⁶ e AA, che hanno verificato la risposta ad AN-238 (formato dal legame del citotossico pyrrolinodoxorubicina con l'octapeptide sintetico RC-121, analogo della SST), di vari modelli di eterotrapianti di cancro al seno umano, come MX-1, MCF7, MIII, MDA-MB-231. In tutte le linee tumorali AN-238 ha provocato un efficace effetto antiproliferativo, in queste linee era stato riscontrato mRNA dei SSTR 2-5, mentre effetti tossici inaccettabili, uniti a inefficacia terapeutica, sono stati registrati per l'uso del solo chemioterapico citotossico AN-201, ad ulteriore conferma che senza l'impiego della SST come carrier, il chemioterapico, ai dosaggi usuali dei protocolli oncologici, non trova alcuna indicazione terapeutica razionale, come evidenziato dalle pubblicazioni di Plonowski, Koppan, Nagy, Arencibia, Halmos, Schally e AA. Studi sperimentali sull'analogo della SST, RC-160 da parte di **Yano**⁶⁷ e AA (Oncology 59 Suppl 1:45-9.2000) hanno confermato l'effetto antiblastico degli analoghi della SST, dimostrando l'efficacia antiproliferativa di RC-160 sulle cellule OV-1063 di cancro ovarico epiteliale umano sia con un effetto diretto (azione sull'incorporazione della (<3>H)Timidina nel DNA) che mediato dai SSTR.

⁶⁶ KAHAN e AA, *Inhibition of growth of MX-1, MCF-7-MIII and MDA-MB-231 human breast cancer xenografts after administration of a targeted cytotoxic analog of somatostatin, AN-238*, Int J Cancer. 1999 Aug 12;82(4):592-8.

⁶⁷ YANO e AA, *Inhibition of human epithelial ovarian cancer cell growth in vitro by somatostatin analog RC-160*, Oncology. 2000;59 Suppl 1:45-9.

Ingle⁶⁸ e AA hanno riscontrato una riduzione significativa di IGF1 in donne con tumore metastatico della mammella trattate con TAM insieme alla SST.

L'azione dell'analogo della SST, RC-160 (Vapreotide), sulla crescita di cellule di cancro endometriale umano HEC-1 in vitro e in vivo è stata studiata anche da **Mishima**⁶⁹ e AA. Gli AA hanno studiato la risposta proliferativa delle cellule HEC-1, alla stimolazione del fattore di crescita epiteliale (EGF) analizzando con tecnica colorimetrica e *Western Blotting* la Fosforilazione della tiroxina del EGFR (Recettore del fattore di crescita epiteliale) ed evidenziando la capacità di RC-160 di inibire, con modalità dose dipendente, da parte di EGFR (attivato dal EGF) la fosforilazione tirosinica, passaggio e pertanto parametro determinante dei processi proliferativi.

L'analogo RC-160 (octapeptide/vapreotide) della SST è stato anche oggetto di uno studio clinico di fase 2 da parte di **O'Byrne**⁷⁰ e AA, che per circa tre mesi hanno somministrato RC-160 a 14 donne in età compresa tra i 37 e gli 80 anni pretrattate, affette da cancro metastatico della mammella. Anche se per lo stadio avanzato nell'arco di tre mesi non è stata registrata alcuna riduzione delle masse tumorali, si è registrata la significativa riduzione di importanti fattori causali della proliferazione neoplastica, quali IGF-1 e Prolattina, in assenza di tossicità significative di 3° o 4° grado. L'incoraggiante attività antitumorale preclinica e il profilo di tossicità favorevole suggeriscono per gli AA l'utilità di ulteriori studi che prevedano,

⁶⁸ INGLE e AA, *A randomized trial of tamoxifen alone or combined with octreotide in the treatment of women with metastatic breast carcinoma*, Cancer. 1999 Mar 15;85(6):1284-92.

⁶⁹ MISHIMA e AA, *Inhibition of human endometrial cancer cell growth in vitro and in vivo by somatostatin analog RC-160*, Am J Obstet Gynecol. 1999 Sep;181(3):583-90.

⁷⁰ O'BYRNE e SCHALLY, *Somatostatina: i suoi recettori e gli analoghi nel cancro al polmone*, Chemotherapy 2001; 47 Suppl 2:78-108.

esattamente come nel MDB, oltre alla SST, l'impiego sinergico, multiterapico di antiestrogeni, modeste dosi di citotossici, antiangiogeni (come Ac Retinoico, MLT, vit. D). Ne risulta chiara, per avere dati scientifici seri sulla reale efficacia della SST e altri componenti del MDB, la necessità di arruolare nelle sperimentazioni casi non terminali o pretrattati e pertanto non più responsivi, come fu fatto nella sperimentazione del MDB.

Chaudhuri⁷¹ e AA hanno pubblicato un interessante studio sperimentale di terapia genica probabilmente suscettibile di sviluppi terapeutici. Gli AA hanno utilizzato un vettore Ad, non responsabile della duplicazione, che codifica SSTR2(Ad-hSSTR) per infettare cellule SKOV3.ip1 in vitro e in eterotrapianti di topi nudi. La visualizzazione gamma camera ha rivelato la captazione di 99m-Tc-P 2045 (analogo della SST) dovuta all'espressione di SSTR2. La captazione specifica di 99m-Tc-P2045 da parte delle cellule in vitro trattate con Ad-hSSTR2, ha dimostrato il trasferimento del gene di SSTR2 nei tumori intraperitoneali eterotrapiantati, documentando una nuova tecnica non invasiva per la visualizzazione del trasferimento del gene SSTR2 alle cellule di cancro ovarico, rendendole così altamente responsive alla SST e aprendo nuove e promettenti possibilità in oncoterapia.

Montenbal⁷² e AA hanno condotto uno studio randomizzato con controllo a lungo termine, sugli effetti antitumorali ed endocrini di una multiterapia composta da Tamoxifene, da un analogo della SST(octreotide) e da un inibitore della prolattina

⁷¹ CHAUDHURI e AA, *A noninvasive reporter system to image adenoviral-mediated gene transfer to ovarian cancer xenografts*, Gynecol Oncol. 2001 Nov;83(2):432-8.

⁷² MONTEBAL, Br J Cancer 77:115-22.1998.

(CV 205-502). La soppressione della secrezione di prolattina, del GH e di IGF 1, è importante nella regolazione della crescita delle cellule cancerose del seno. Poiché gli estrogeni possono neutralizzare gli effetti antitumorali di tale trattamento, la combinazione di un antiestrogeno come il TAM, è stata inserita nello studio. Sono state arruolate 22 donne post menopausa con cancro del seno metastatico. Nel gruppo trattato col solo TAM si sono avute il 36% di risposte oggettive, contro il 55% nel gruppo trattato anche con SST e CV 205-502, il quale ha registrato anche un tempo medio di progressione di 84 settimane, contro quello di 33 nel gruppo trattato col sol TAM. Nei casi trattati con multiterapia si sono sensibilmente ridotti i tassi plasmatici di GH, IGF1, TGF-Alfa e in alcune pazienti, parzialmente l'insulina. Gli AA concludono proponendo ampie sperimentazioni di fase III con l'utilizzo di analoghi depot della SST per creare le premesse di una terapia combinata di prima linea, il che rappresenta il pieno riconoscimento sia della concezione multiterapica del MDB, che dell'impiego di componenti dello stesso MDB, come SST e inibitori della prolattina. La SST si è rivelata utile secondo **Lidor** e AA (Gynecol Endocrinol 12''2'':97-101.1998) anche in sindromi ovariche policistiche non responsive agli abituali trattamenti convenzionali. Infatti l'uso combinato nella PCOS (sindrome ovarica policistica) dell'ormone urinario umano che stimola il follicolo (FSH) e della SST, hanno dato una favorevole risposta ormonale e clinica nelle sei donne studiate. Una conferma indiretta del rationale d'impiego della SST in oncoterapia, deriva dalle ricerche di **Benlot**⁷³ e AA, che hanno analizzato e confermato nel tessuto umano del

⁷³ BENLOT e AA, *Somatostatin and growth hormone-releasing hormone in normal and tumoral*

seno, sia sano sia neoplastico, la produzione endogena di SST e dell'ormone che rilascia il GH, cioè il GHRH. I tessuti tumorali secernevano 13 volte di più GHRH rispetto a quelli sani e solo il 50% di SST. L'ipersecrezione tumorale di GHRH dimostra che questo peptide svolge un ruolo determinante nella proliferazione neoplastica e la coincidenza tra decremento dell'increzione endogena di SST e cancerogenesi, evidenzia il suo ruolo nell'inibizione neoplastica. Il ruolo della SST e analoghi nel trattamento del cancro del seno è stato sottolineato anche da **Pollak**⁷⁴ e AA in una pubblicazione che, al di fuori del coro di interessati ottimismo e di dubbie statistiche, dichiara che il fallimento degli attuali, protocollati, trattamenti terapeutici convenzionali dei tumori della mammella, è un evento comune, la regola, con rare eccezioni. Prendere coscienza di questa realtà, se si vogliono trovare soluzioni veramente efficaci alla malattia neoplastica, significa necessariamente cambiare completamente strada, concezioni e strategie terapeutiche. Pertanto va attentamente presa in considerazione la potenzialità terapeutica della SST, i cui analoghi valutati recentemente nell'ultimo decennio hanno dato risultati incoraggianti e dimostrato una reale attività antiblastica. **Shiba**⁷⁵ e AA (Gan To Kagaku Ryoho 23'3'':343-7.1996) hanno ottenuto risultati favorevoli con la SST nel trattamento dell'ipercalcemia maligna associata a cancro avanzato metastatico del seno. Un meccanismo interessante d'azione antiblastica della SST nei tumori della mammella è stato

human breast tissue: endogenous content, in vitro pulsatile release, and regulation, J Clin Endocrinol Metab. 1997 Feb;82(2):690-6.

⁷⁴ POLLAK e AA, *The potential role of somatostatin analogues in breast cancer treatment*, Yale J Biol Med. 1997 Sep-Dec;70(5-6):535-9.

⁷⁵ SHIBA e AA, *[Somatostatin analogue treatment for malignant hypercalcemia associated with advanced breast cancer]*, Gan To Kagaku Ryoho. 1996 Feb;23(3):343-7.

descritto da Srikant⁷⁶ e AA, che hanno evidenziato come *l'analogo octapeptide della SST 201-995 induca traslocazione del PTP1C intracellulare, alle membrane delle cellule di adenocarcinoma del seno umano MCF7. Gli AA hanno considerato l'azione antiproliferativa della SST sulle cellule tumorali e l'induzione mediata dagli SSTR, dell'attività di fosfatasi della tirosina della proteina associata alla membrana (PTP), implicata nella segnalazione antiproliferativa per la sua capacità di defosforilare e inattivare le chinasi del recettore del fattore di crescita.*

Recentemente è stato scoperto che un dominio di omologia 2 di Src, contenente PTP, identificato come PTP1V/SHPTP1/SHP/HCP è associato a SSTR nelle membrane delle cellule pancreatiche acinose di ratto. Gli AA hanno studiato l'azione antiproliferativa dell'analogo octapeptide della SST, SMS201.995(OCTREOTIDE) ed il suo effetto sull'attività di PTP nelle cellule umane di adenocarcinoma del seno MCF-7. Sono giunti alla conclusione che l'octreotide non stimola direttamente l'attività di PTP, ma induce la traslocazione di PTP intracellulare alla membrana in cellule MCF7 in modo dose e tempo-dipendente, attraverso la proteina G. Questi risultati sperimentali evidenziano il ruolo dell'octreotide, attraverso la proteina G, nella traslocazione di PTP alla membrana cellulare, che rappresenta l'evento iniziale nella segnalazione antiproliferativa delle cellule tumorali.

⁷⁶ SRIKANT e AA, *Octapeptide somatostatin analog SMS 201-995 induces translocation of intracellular PTP1C to membranes in MCF-7 human breast adenocarcinoma cells*, Endocrinology. 1996 Aug;137(8):3461-8.

Manni⁷⁷ e AA, in 10 donne post menopausa con cancro del seno avanzato, hanno sperimentato e valutato gli aspetti endocrini, clinici, la tollerabilità di una terapia composta dall'analogo della SST (SMS 201-995) quale inibitore dell'ormone della crescita GH e dagli inibitori dopaminergici dell'increzione di Bromocriptina. I livelli di GH risultarono soppressi in sette pazienti su nove, e quelli di IGF-1 in sei donne su nove, la secrezione di PRL (prolattina) quasi completamente annullata in otto casi su nove. Non sono stati riscontrati effetti su LH, FSH, E1, E2, T3, T4, Cortisolo. Gli effetti collaterali furono trascurabili. Malgrado tutti e 10 casi fossero in condizioni critiche per lo stadio avanzato della malattia, in una si ebbe una risposta obiettiva con riduzione di oltre il 50% di lesioni metastatiche, e diminuzione del tasso di CEA. Alla luce di queste risposte gli AA concludono che l'associazione di questi due principi del MDB, SST e BROMOCRIPTINA dovrebbero esse valutate in una sperimentazione che arruolasse pazienti in stadio iniziale. Questa indicazione è stata completamente disattesa dai programmatori della sperimentazione MDB, che hanno arruolato pazienti pretrattate e refrattarie ai precedenti trattamenti, in stadio avanzato, con metastasi. Nonostante ciò, e malgrado l'impropria preparazione di farmaci, come la presenza di acetone nel composto di retinoidi, un contenuto di retinoidi carente fino al 50% rispetto al dovuto, l'infusione di SST senza siringa temporizzata nella maggior parte dei pazienti e l'uso di solo 4 dei sette farmaci della multiterapia MDB, si riscontrò una risposta obiettiva in cinque pazienti arruolati con tumore in progressione, aspettativa di vita tra gli 11 giorni e tre mesi, chemioradiotrattati.

⁷⁷ MANNI e AA, *Endocrine effects of combined somatostatin analog and bromocriptine therapy in women with advanced breast cancer*, Breast Cancer Res Treat. 1989 Dec;14(3):289-98.

La somatostatina nei tumori renali

Una ricerca sperimentale effettuata da Li⁷⁸ e AA sugli effetti delle citochine sulla concentrazione di SST, ha dimostrato per mezzo di radioimmunoanalisi che in topi nudi eterotraspiantati con carcinomi umani delle cellule renali, TNF e IL-2, hanno aumentato significativamente il tasso di SST, rispetto ai gruppi non trattati.

La somatostatina nei tumori del pancreas

Dopo aver considerato la progressione dell'incidenza dei tumori pancreatici negli ultimi quattro secoli, e la totale mancanza di terapie efficaci nonostante i progressi nella comprensione della biologia molecolare del cancro del pancreas, **Rosemberg**⁷⁹ (Chemoterapy 2001;47 Suppl2:134-49) nella sua pubblicazione, richiama l'attenzione sull'urgente necessità di considerare e sperimentare nuove strategie terapeutiche come gli analoghi della SST, in considerazione delle sue comprovate caratteristiche e proprietà antitumorali.

L'induzione dell'apoptosi e l'effetto antiproliferativo dell'octreotide in sedici topi immunosoppressi eterotraspiantati con cancro al pancreas umano (PZX-5) è stato sperimentato da **Zalatnai**⁸⁰ e AA (Anticancer Research 2003;1663-6.2000). Trattando per quattro settimane, gli A hanno verificato in 9 dei 16 animali una diminuzione volumetrica del tumore e valutato con tecnica istochimica l'apoptosi

⁷⁸ LI e AA, *Effects of cytokines on somatostatin in nude mice bearing human renal cell carcinoma*, Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 1997 Jun;35(6):333-5.

⁷⁹ ROSENBERG, *Cancro al pancreas: l'octreotide offre qualche prospettiva?*, Chemoterapy 2001;47 Suppl2:134-49.

⁸⁰ ZALATNAI e AA, *Flow cytometric evidence of apoptosis in human pancreatic cancer xenografts treated with Sandostatin (octreotide)*, Anticancer Res. 2000 May-Jun;20(3A):1663-6.

mediante “Apoptag”, che ha documentato un aumento di 75 “fold” dei nuclei tumorali positivamente colorati rispetto ai tumori non trattati. La frazione sub G1 era 3,61 nei campioni non trattati e raddoppiava dopo il trattamento. Pertanto sia la tecnica immunoistochimica Apoptag, che quella emocitometrica “flow”, documentano l’efficacia proapoptotica e antiproliferativa dell’octreotide nei tumori pancreatici.

Anche l’induzione di apoptosi e l’aumento della fosforilazione in tumori pancreatici umani (PZX 15/4) eterotrasplantati in topi immunosoppressi, furono sperimentati da **Zalatnai**⁸¹ e AA. Cinque tumori su sedici presentavano una riduzione di volume dal 20% al 68%, con notevole incremento di cellule apoptotiche. Contemporaneamente, malgrado la negatività per la proteina bcl-2, fu osservata una riduzione molto significativa del numero di cellule tumorali positive alla fosfotirosina.

Uno studio sugli effetti antiproliferativi della SST- 14 e dei suoi analoghi analoghi SMS 201-995 e RC-160) su tumori pancreatici umani fu condotto da **Kikutsuji**⁸² e AA. La SST ha inibito la proliferazione di cellule di cancro pancreatico stimulate dal fattore di crescita epidermico EGF evidenziando l’opportunità di un suo impiego sistematico nella terapia oncologica.

⁸¹ ZALATNAI e AA, *Apoptosis-induction and phosphorylation state in human pancreatic carcinoma xenografts following octreotide treatment*, Anticancer Res. 2001 Jan-Feb;21(1A):477-80.

⁸² KIKUTSUJI e AA, *Expression of somatostatin receptor subtypes and growth inhibition in human exocrine pancreatic cancers*, J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2000;7(5):496-503.

Un meccanismo antiproliferativo della SST 14 e del suo analogo strutturale SMS 201-995 sono stati studiati da **Douziech**⁸³ e AA su linee di cancro pancreatico MIA PaCa-2 e PANC-1, in cui SST e analoghi provocano inibizione della crescita basale e di quella EGF stimolata. *Gli effetti inibitori sono stati individuati sull'attività della fosfatasi della fosfotirosina (PTPase) e più specificamente della fosfatasi della tirosina SHP-1 (PTP1C), significativamente incrementate da SST 14 e SMS 201-995, che inibiscono anche l'attività di chinasi di tirosina della membrana e di chinasi di p42MAP. Da queste sperimentazioni emerge il ruolo chiave dell'enzima SHP-1, determinante per il ruolo terapeutico della SST sull'inibizione della crescita e proliferazione cellulare.*

Sulkowski⁸⁴ e AA hanno valutato con una sperimentazione di fase due l'effetto della somministrazione sottocutanea di 2 mg x3 volte al giorno di octreotide in 47 pazienti con carcinoma pancreatico esteso, inoperabile, con punteggio medio Karnofski 80% nella quasi totalità in stadio tre e quattro, notando una risposta positiva relativamente alla sopravvivenza, stabilità della malattia e al blocco della progressione, concludendo che la terapia con octreotide, anche in dosaggi particolarmente elevati è ben tollerata e prolunga la sopravvivenza.

⁸³ DOUZIECH e AA, *Inhibitory and stimulatory effects of somatostatin on two human pancreatic cancer cell lines: a primary role for tyrosine phosphatase SHP-1*, Endocrinology. 1999 Feb;140(2):765-77.

⁸⁴ SULKOWSKI e AA, *A phase II study of high-dose octreotide in patients with unresectable pancreatic carcinoma*, Eur J Cancer. 1999 Dec;35(13):1805-8.

Szepeshazi⁸⁵ e AA hanno evidenziato in tumori pancreatici sperimentali tra i principali meccanismi d'azione antitumorale della SST e analoghi (RC-160) anche la riduzione nelle cellule tumorali dei recettori del fattore di crescita epidermico EGFR.

Wenger⁸⁶ e AA in pazienti affetti da recidiva post chirurgica di carcinoma pancreatico, hanno ottenuto un aumento di sopravvivenza di circa il doppio trattandoli con associazione di TAM e octreotide, in assenza di rilevanti effetti collaterali, rispetto a quelli trattati nello stesso reparto precedentemente “secondo i concetti di miglior terapia di supporto”. Il dato è confermato da una sperimentazione randomizzata in pazienti affetti da tumore pancreatico avanzato, esteso ed inoperabile, non pretrattati, condotta e pubblicata da **Cirillo**⁸⁷ e AA. In questi ammalati la somministrazione dell'analogo octapeptide della SST ha prodotto un notevole miglioramento della qualità di vita, ristabilendo l'appetito, facilitando la digestione con recupero del peso corporeo e soprattutto remissione della sintomatologia dolorosa addominale. In tutti i pazienti trattati si ebbe un blocco della progressione tumorale nei sei mesi di studio, con netto miglioramento della sopravvivenza, mentre al contrario nei pazienti non trattati si ebbe un incremento quasi esponenziale del volume tumorale. Lo studio porta all'ovvia conclusione dell'effetto antiproliferativo e della conseguente indicazione della SST e analoghi nella terapia dei carcinomi pancreatici. L'effetto antiblastico e antiproliferativo di

⁸⁵ SZEPEHAZI e AA, *Growth inhibition of experimental pancreatic cancers and sustained reduction in epidermal growth factor receptors during therapy with hormonal peptide analogs*, J Cancer Res Clin Oncol. 1999 Aug-Sep;125(8-9):444-52.

⁸⁶ WENGER e AA, *Hormone therapy of postoperative recurrent pancreatic carcinoma with octreotide and tamoxifen*, Chirurg. 1999 Jun;70(6):694-9. German.

⁸⁷ CIRILLO e AA, *Octreotide in the treatment of advanced pancreatic tumor. Preliminary study*, Minerva Chir. 1998 Dec;53(12):979-85.

analoghi della SST come il Lanreotide (BIM 23014) è stato pubblicato da **Damge**⁸⁸ e AA (Eur J Pharmacol 347:77-86.1998), che hanno evidenziato uno dei meccanismi antiblastici della SST, l'inibizione dell'incorporazione della ³H-timidina nelle cellule tumorali. L'effetto della SST è stato sperimentato in ratti Lewis trapiantati con adenocarcinoma pancreatico acinoso ed è stata confermata l'inibizione da parte della SST dell'incorporazione della ³H-timidina nelle cellule tumorali, sia in condizioni basali, che dopo stimolazione proliferativa indotta da GRP (Peptide con rilascio di gastrina). Ne deriva l'indicazione terapeutica antiblastica della SST. Un altro analogo della SST, l'octreotide pamoate microincapsulato, è stato oggetto da parte di **Helle**⁸⁹ e AA di uno studio di fase uno su tre gruppi di pazienti, rispettivamente affetti da carcinomi avanzati colonrettali (7), pancreatici (4) e gastrici (3), con dosaggi compresi tra 90 mg ogni tre settimane e 160 mg ogni 2 settimane. In due pazienti, malgrado lo stadio avanzato della malattia, si ebbe un blocco della progressione rispettivamente di quattro e sei mesi, con decremento tra il 49% e il 53% di IGF-1.

Weckbecker⁹⁰ e AA hanno sperimentalmente dimostrato in topi nudi trapiantati con adenocarcinomi umani MIA PaCa-2, trattati con la formula deposito dell'analogo octapeptide della SST, l'effetto citostatico, un evidente effetto antiproliferativo duraturo, malgrado la totale assenza di SSTR1-5. Ciò dimostra che anche al di fuori del meccanismo recettoriale, la SST esercita la sua attività

⁸⁸ DAMGE e AA, *Effect of the gastrin-releasing peptide antagonist BIM 26226 and lanreotide on an acinar pancreatic carcinoma*, Eur J Pharmacol. 1998 Apr 17;347(1):77-86.

⁸⁹ HELLE e AA, *Octreotide pamoate microincapsulato nel cancro pancreatico e gastrointestinale avanzato: uno studio di fase I*, Br J Cancer 78(1):14-20.

⁹⁰ WECKBECKER e AA, *Indirect antiproliferative effect of the somatostatin analog octreotide on MIA PaCa-2 human pancreatic carcinoma in nude mice*, Yale J Biol Med. 1997 Sep-Dec;70(5-6):549-54.

antiblastica sia attraverso l'inibizione di numerosi fattori di crescita responsabili della proliferazione tumorale, che mediante la modulazione delle differenze di potenziale delle membrane cellulari e pertanto pervietà dei canali ionici di membrana.

Uso della SST e analoghi nell'osteosarcoma

Pinski e Schally⁹¹ sia in vitro sia in topi nudi, hanno sperimentato l'analogo della SST.RC-160 su linee di cellule umane di osteosarcoma SK-ES-1 e MNNG/HOS eterotrapiantate. Dopo quattro settimane di iniezioni sottocutanee di 100 microgrammi di RC-160, si è registrata una netta riduzione del volume e del peso dei tumori, con diminuzione del numero di cellule micotiche istologicamente accertato e netto decremento del tasso sierico di IGF-1.

Uso della SST e analoghi nel cancro gastrico

Liu⁹² e AA hanno ossevato gli effetti regolatori della pentagastrina (PG) e della SST sulla crescita di due linee di cancro gastrico umano HGC803 e HGC823 in vitro, evidenziando come la crescita delle due linee cellulari sia promossa da PG, e al contrario la crescita cellulare e le secrezioni di gastrina e glucagone siano inibite dalla SST.

⁹¹ PINSKI e AA, *Somatostatin analog RC-160 inhibits the growth of human osteosarcomas in nude mice*, Int J Cancer. 1996 Mar 15;65(6):870-4.

⁹² LIU e AA, *Regulative effects pentagastrin and somatostatin on growth of human gastric cancer cells in vitro*, Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao. 1998 Sep;29(3):292-4. Chinese.

Uso della SST nei tumori polmonari

Kiaris e Scally⁹³ hanno sperimentato un analogo citotossico della SST, AN-238, in topi nudi eterotraspiantati con cellule di carcinoma polmonare H-69” a piccole cellule” (SCLC) e con cellule H-157 non SCLC. Nella linea a piccole cellule H-69 e non a piccole cellule H-157 fu riscontrata un’alta concentrazione di SSTR-2 e una bassa di SSTR-5, assente nelle H-157. La somministrazione di AN-238 diminuiva del 55% il volume tumorale in 26 giorni negli animali eterotraspiantati con H-69, e del 91% in 28 giorni in quelli eterotraspiantati con cellule H-157. È significativo il dato, a conferma di numerosi altri studi sperimentali, che il componente citotossico di AN-238, la 2-pyrrolinodoxorubicin (AN-201), studiato separatamente nel gruppo di controllo, non ha sortito alcun effetto terapeutico, ma unicamente tossico, a ulteriore conferma che l’elemento determinante è la coniugazione con la SST.

Uso della SST nei tumori prostatici

L’Analogo citotossico della SST, AN-238 è stato studiato anche da **Koppan**⁹⁴ e AA in ratti con cancro prostatico di Dunning androgeno, registrando in quattro settimane una riduzione del volume tumorale dell’ottantasei per cento, con aumento medio della sopravvivenza del 76,5%. Come sistematicamente riscontrato nei

⁹³ KIARIS e AA, *A targeted cytotoxic somatostatin (SST) analogue, AN-238, inhibits the growth of H-69 small-cell lung carcinoma (SCLC) and H-157 non-SCLC in nude mice*, Eur J Cancer. 2001 Mar;37(5):620-8.

⁹⁴ KOPPAN e AA, *Targeted cytotoxic analogue of somatostatin AN-238 inhibits growth of androgen-independent Dunning R-3327-AT-1 prostate cancer in rats at nontoxic doses*, Cancer Res. 1998 Sep 15;58(18):4132-7.

numerosi studi analoghi, la somministrazione del solo radicale citotossico AN-201, nel gruppo di controllo, si rivelava altamente tossico, con elevato tasso di mortalità e inefficace. Mediante esami col radiolegante e la RT-PCR, in questi tumori è stata individuata sulle membrane cellulari un'alta concentrazione di SSTR2.

Berrutti⁹⁵ e AA hanno studiato gli effetti dell'analogo della SST lanreotide sui livelli circolanti di chromogranin-A, sull'antigene specifico della prostata e sul fattore di crescita IGF-1. Trenta milligrammi di lanreotide furono iniettati per via intramuscolare ogni 14 giorni, per due mesi a nove pazienti con cancro alla prostata pesantemente pretrattati, e con malattia ormonorefrattaria. Tutti avevano valori basali plasmatici elevati di CgA (Chromogranina-A), che diminuirono con l'octreotide, così come il tasso di IGF-1, mentre non si registrarono evidenti influenze sul PSA.

Un ulteriore studio sulle proprietà antitumorali di AN-238 è stato condotto da **Plonowski**⁹⁶ sull'inibizione del cancro della prostata umano androgeno-indipendente PC-3 eterotrapiantato in topi nudi. I dati sperimentali confermano pienamente i precedenti dimostrando un potente effetto antiproliferativo e antimetastatico di AN-238, con evidente incremento dei tempi di sopravvivenza, in assenza di sintomi collaterali rilevanti, al contrario del radicale citotossico AN-201, che usato singolarmente ha confermato la già riscontrata inefficacia e tossicità. Questa nutrita e concordante serie di dati dimostra con evidenza che l'attuale impiego e dosaggio

⁹⁵ BERRUTI e AA., *Effetti dell'analogo della somatostatina lanreotide sui livelli circolanti di Chromogranin-A, antigene specifico della prostata e fattore-1 di crescita simile all'insulina nei pazienti con cancro alla prostata avanzato*, Prostate 2001 May 15; 47(3):205-11.

⁹⁶ PLONOWSKI e AA, *Inhibition of PC-3 human androgen-independent prostate cancer and its metastases by cytotoxic somatostatin analogue AN-238*, Cancer Res. 1999 Apr 15;59(8):1947-53.

terapeutico dei chemioterapici va rivisto alla luce delle nuove, molteplici, efficaci, varie e atossiche possibilità terapeutiche e modalità d'impiego aperte dalla SST .

Vainas⁹⁷ e AA hanno studiato il ruolo della SST e analoghi nel contesto di un trattamento antiandrogeno completo in pazienti con adenocarcinoma della prostata, in considerazione di dati sperimentali circa le azioni antimitotiche dirette e antiormonali. Studi precedenti hanno dimostrato che gli analoghi della SST inducono regressione dei tumori prostatici con riscontri istologici più evidenti, se associati ad analoghi di LHRH insieme al blocco androgeno completo (CAB). In una sperimentazione clinica di fase due sono stati studiati 14 pazienti dopo somministrazione di SST e CAB, di cui otto pretrattati con gli ormoni PHT e sei non pretrattati (gruppo B). A un terzo gruppo di quattro pazienti non è stata somministrata SST (gruppo A). L'attività antiandrogena e antitumorale è stata valutata attraverso il dosaggio plasmatico del testosterone, antigene specifico della prostata PSA, fosfatasi alcalina PAP, il miglioramento clinico soggettivo (s) e oggettivo (o), secondo i criteri WHO. L'attività della somatostatina è stata valutata determinando il fattore di crescita simil insulinico IGF-1, quello epidermico EGF. I criteri di valutazione clinici, l'attività antiandrogena tumorale, la sopravvivenza senza progressione tumorale, sono stati evidentemente e nettamente migliori nel gruppo B, trattato con SST, in assenza di rilevante tossicità o effetti collaterali. Pertanto la SST aumenta il numero, la qualità e la durata delle risposte senza sintomi e in assenza di progressione tumorale, dimostrando evidente efficacia terapeutica.

⁹⁷ VAINAS e AA, *The role of somatostatin analogues in complete antiandrogen treatment in patients with prostatic carcinoma*, J Exp Clin Cancer Res. 1997 Mar;16(1):119-26.

Koutsilieris⁹⁸ e AA hanno sperimentato in 11 pazienti con cancro prostatico refrattario all'inattivazione dell'androgeno (LHRH-A), gli effetti di una terapia combinata con desametasone, e un analogo della SST (lanreotide)

Garcia-Fernandez⁹⁹ e AA, hanno pubblicato una ricerca sperimentale, in cui con la RT-PCR e metodiche immunohistochimiche, hanno evidenziato che la codificazione di mRNA delle sottoclassi alfas e alpha-1-2-3 della proteina G era diminuita del 30%-40% dopo la trasformazione neoplastica, concludendo che la funzionalità e l'espressione delle sottounità della proteina G sono selettivamente modificate nell'adenocarcinoma prostatico umano e il loro livello fornisce un attendibile indice prognostico.

Uso della somatostatina nei tumori epatici

Davies¹⁰⁰ e AA hanno pubblicato una ricerca sul potenziale terapeutico di un analogo della SST, l'octreotide, nel trattamento delle metastasi epatiche da carcinomi colonrettali, in considerazione dei chiari effetti inibitori dell'octreotide in linee cellulari neoplastiche colonrettali, evidenziati da studi sperimentali sia in vitro che in vivo. L'indicazione a questa ricerca è nata anche dal dato che le metastasi epatiche di questi tumori, hanno un'elevata frequenza e mancano di un'efficace terapia medica.

L'octreotide, ha inibito lo sviluppo di metastasi epatiche del tumore colonrettale in un

⁹⁸ KOUTSILIERIS e AA, *Una terapia combinata di desametasone e analogo della somatostatina reintroduce risposte cliniche obiettive all'analogo LHRH in pazienti con cancro alla prostata refrattario all'ablazione dell'androgeno*, J Clin Endocrinol Metab 86(12):5729-36. Dicembre 2001.

⁹⁹ GARCIA-FERNANDEZ e AA, *Low expression of Galpha protein subunits in human prostate cancer*, J Urol. 2001 Dec;166(6):2512-7.

¹⁰⁰ DAVIES e AA, *Therapeutic potential of octreotide in the treatment of liver metastases*, Anticancer Drugs. 1996 Jan;7 Suppl 1:23-31. Review.

certo numero di modelli sperimentali, dimostrando maggiore attività quando il volume tumorale è relativamente piccolo. D'altra parte i chemioterapici citolitici usati in queste patologie, oltre che inefficaci provocando tossicità elevata, possono essere letali. Oltre che la sua efficacia terapeutica gli AA propongono in queste patologie l'octreotide, per l'assenza di effetti tossici di rilievo e per la sicurezza di somministrazioni anche prolungate.

La regressione di un carcinoma del dotto biliare distale mediante trattamento con octreotide, è stata pubblicata da **Sulkowski**¹⁰¹ e AA. Il caso descritto è relativo a un uomo di 66 anni, ricoverato per ittero da ostruzione, che alla TAC presentava un allargamento della testa del pancreas. Durante la laparotomia esplorativa è stata evidenziata un'invasione dei vasi mesenterici retropancreatici. Il paziente è stato incluso in una sperimentazione multicentrica sull'impiego dell'octreotide ad alti dosaggi nel cancro pancreatico inoperabile. Dopo sei mesi la TAC non ha più individuato tracce di tumore. Ad un anno dall'inizio del trattamento con octreotide, il paziente è stato sottoposto a resezione Whipple, riscontrando un minuscolo carcinoma del dotto biliare distale T1N0M0. Nelle cellule cancerose sono stati individuati SSTR. Il caso è emblematico e documenta con evidenza gli effetti terapeutici della SST.

Risale al 1998 il primo studio randomizzato con gruppo di controllo sull'impiego dell'analogo della SST, octreotide nei carcinomi epatocellulari

¹⁰¹ SULKOWSKI e AA, Regression of a distal bile duct carcinoma after treatment with octreotide for 6 months *Digestion*, 1997;58(4):407-9.

pubblicato da **Kouroumanlis**¹⁰². Considerando l'epatocarcinoma, come quasi tutti i tumori solidi praticamente orfani di terapia medica realmente efficace, cioè in grado di eradicare il tumore e non solo palliativa o adiuvante, come sono in realtà le attuali terapie oncologiche, malgrado funambolismi statistici e ottimismo tanto ingiustificati quanto interessati. Gli AA hanno proposto una nuova strategia terapeutica razionale. Le basi scientifiche della terapia comprendente SST e analoghi, poggiano sulla documentata attività antimitotico-antiproliferativa di questo peptide, già impiegato e studiato in una serie di tumori. Numerose pubblicazioni di vari modelli sperimentali e studi clinici hanno confermato l'attività antitumorale della SST. Gli AA hanno studiato gli aspetti e la tipizzazione recettoriale in casi di epatite acuta e cronica, cirrosi e su cinquantotto carcinomi epatocellulari, con gruppo di controllo non trattato con SST. Negli epatocarcinomi sono stati identificati vari SSTR, così come nelle altre patologie epatiche. Il dato emerso, cioè un incremento della sopravvivenza degli ammalati trattati con la SST, di oltre quattro volte superiore rispetto al gruppo di controllo non trattato, è determinante per fornire indicazioni cliniche all'impiego della SST, che al beneficio terapeutico associa l'assenza di effetti collaterali rilevanti. Gli AA concludono affermando che l'octreotide migliora significativamente la sopravvivenza e rappresenta l'unica possibilità terapeutica, in assenza di valide alternative, al trattamento dell'epatocarcinoma inoperabile.

¹⁰² KOUROUMANLIS e AA, *Il trattamento del carcinoma epatocellulare con octreotide: uno studio randomizzato controllato*, Gut 42(3):442-7. Marzo 1998.

Kouroumanlis¹⁰³, in una successiva pubblicazione relativa all'impiego dell'octreotide nei tumori del fegato e dell'albero biliare, alla luce di riscontri sperimentali, clinici e dei dati emersi da una rassegna della letteratura confermava ed evidenziava alcuni concetti fondamentali: non esiste alcuna terapia farmacologia efficace nei tumori inoperabili del fegato e dell'albero biliare. In considerazione di ciò e della considerevole attività antitumorale della SST e analoghi su cellule isolate in coltura e su modelli animali, di cui nell'articolo viene presentata una rassegna, è ovvio l'inserimento della SST nei protocolli oncologici. La razionalità di questo inserimento è confermata da numerosi studi clinici che forniscono prove documentate di una risposta clinica e biochimica dei tumori epatici alla SST, mentre è più rara un'evidente risposta obiettiva con rapida regressione della massa tumorale. Una sperimentazione controllata dell'octreotide nel trattamento dei carcinomi epatocellulari, ha evidenziato un significativo incremento della sopravvivenza nei casi trattati con effetto positivo e stimolante dell'octreotide sulle cellule di Kupfer, come possibile meccanismo antitumorale, potenziato da una decisa inibizione della perossidazione lipidica epatica.

L'autore ha anche studiato e confermato la presenza e affinità recettoriale dei SSTR nel parenchima epatico tumorale, con indicazioni cliniche, che fanno della SST e analoghi il miglior trattamento possibile nei carcinomi epatocellulari avanzati inoperabili.

¹⁰³ KOUROUMANLIS, *L'octreotide e il cancro del fegato e dell'albero biliare*, Chemotherapy 2001;47 Suppl 2 :150-61.

Tra i vari meccanismi d'azione antineoplastici della SST e analoghi, **Chen**¹⁰⁴ e AA hanno sperimentalmente studiato e confermato quello apoptotico in una linea di cellule umane di epatoma Bel-7402, poste in coltura ed esposte ad octreotide. L'apoptosi è stata comparativamente studiata con varie tecniche, come la colorazione istochimica (Hoch 33.258), il microscopio elettronico di trasmissione e l'elettroforesi in gel d'agaroso e citometria di flusso (FMC). Dopo esposizione a 0,2 microgrammi/ml di octreotide, è stata osservata apoptosi con condensazione nucleare del chromatin e frammentazione, restringimento cellulare, e formazione di corpi apoptotici, con una correlazione direttamente proporzionale, dose/dipendente, tra concentrazione di octreotide e tasso apoptotico.

Raderer¹⁰⁵ e AA confermano nella loro pubblicazione l'efficacia di analoghi della SST per la riuscita del trattamento dell'epatocarcinoma con un analogo a lunga azione della SST, il lanreotide.

In una pubblicazione dell'anno successivo, **Rederer**¹⁰⁶ ha descritto i risultati ottenuti con l'analogo della SST lanreotide (LAN), in una formulazione di deposito a lunga azione sia in modelli sperimentali in vitro che in 21 pazienti non pretrattati, affetti da epatocarcinoma inoperabile per l'estensione e lo stadio avanzato. In vitro nelle cellule Hep G2 è stata osservata una diminuzione delle cellule in fase-S rispetto ai controlli, insieme ad un'inibizione dose dipendente indotta da LAN sulla

¹⁰⁴ CHEN e AA, *Meccanismo antineoplastico dell'azione dell'octreotide nell'epatoma umano*, Chin Med J (Engl) 114(11):1167-70 Chin Med J gl¹¹⁴:1167-70.2001.

¹⁰⁵ RADERER e AA, *Successful treatment of an advanced hepatocellular carcinoma with the long-acting somatostatin analog lanreotide*, Am J Gastroenterol. 1999 Jan;94(1):278-9.

¹⁰⁶ RADERER e AA, *Trattamento del cancro epatocellulare con un analogo a lunga azione della somatostatina, lanreotide, in vitro e in vivo*, Int J Oncol 2000 16(6):1197-201.

proliferazione cellulare. Uno studio della tipizzazione recettoriale mediante la tecnica *Northern blotting*, ha dimostrato la presenza di mRNA per SSTR-2-3-4 nelle cellule Hep G2, ma una lieve presenza di SSTR nel parenchima epatico sano. Nei quindici pazienti sottoposti a scintigrafia con 111-DTPA-D Phe1-Octreotide è stata accertata la presenza di SSTR2. Il 38% dei pazienti ha ottenuto una stabilizzazione della malattia e il 5% una risposta parziale, con un miglioramento del performance status secondo il WHO e attenuazione del dolore. Il 24% ha ottenuto una diminuzione del 30% dei livelli sierici di AFP . I risultati indicano chiaramente la capacità della SST e analoghi di inibire la fase S del ciclo cellulare con induzione dell'apoptosi dose/dipendente delle cellule di epatocarcinoma, a ulteriore conferma del potenziale clinico della SST.

Studi sperimentali sull'effetto antiproliferativo dell'octreotide marcato in campioni di metastasi epatiche murine sono stati pubblicati da **Slooter**¹⁰⁷ e AA, i quali considerano che è stata individuata la presenza di SSTR in molte neoplasie e che le lesioni tumorali esprimenti SSTR possono essere visualizzate mediante scintigrafia, usando un analogo radiomarcato della SST (111 In-DTPAO). Questo radiolegante è assorbito e trasportato dai lisosomi, con un lungo tempo di permanenza di 111 In. Lo scopo di questo studio è verificare se l'analogo radiomarcato della SST agisce efficacemente in metastasi epatiche di diverse linee cellulari tumorali iniettate nella vena porta di topi. Il numero di metastasi epatiche trattate con octreotide

¹⁰⁷ SLOOTER e AA, *Anti-proliferative effect of radiolabelled octreotide in a metastases model in rat liver*, Int J Cancer. 1999 May 31;81(5):767-71.

radiomarcato è decisamente diminuito in maniera statisticamente significativa, rispetto ai gruppi di controllo non trattato.

L'effetto proapoptotico della SST e analoghi è stato pubblicato da **Diaconu**¹⁰⁸ e AA, che hanno rilevato l'induzione all'apoptosi dell'analogo TT 232 della SST, sia nelle cellule d'epatoma farmaco-resistenti, che multifarmaco resistenti. Questa acquisizione conferma studi analoghi sulle proprietà antitumorali della SST e analoghi nelle neoplasie epatiche che sono notoriamente chemioresistenti. La forma più frequente di cancro primario del fegato è il carcinoma epatocellulare refrattario alla chemioterapia. L'analogo TT 232 della SST, in sperimentazioni sia in vitro che in vivo ha già dimostrato un forte effetto antiproliferativo, malgrado l'irrilevante attività inibitoria sul rilascio del GH. Gli AA segnalano che TT 232 esercita un forte effetto antiproliferativo sulla linea di cellule di carcinoma epatocellulare sia differenziato che indifferenziato, inducendo una spiccata tendenza all'apoptosi, il che dimostra che la resistenza dei tumori epatici ai chemioterapici non è correlata ad una ridotta suscettibilità apoptotica. In modelli sperimentali di metastasi epatiche da carcinoma pancreatico chimicamente indotto da N-nitrosobis(2-oxopropil)ammina, in criceti siriani **Wenger**¹⁰⁹ e AA hanno dimostrato che l'octreotide ha fatto diminuire sia l'incidenza di carcinomi, che le metastasi epatiche e che in un gruppo di controllo

¹⁰⁸ DIACONU e AA, *Apoptosis is induced in both drug-sensitive and multidrug-resistant hepatoma cells by somatostatin analogue TT-232*, Br J Cancer. 1999 Jun;80(8):1197-203.

¹⁰⁹ WENGER e AA, *Influenza dell'octreotide e del tamoxifen sulla crescita tumorale e sulle metastasi del fegato nel cancro pancreatico, indotto da N-nitrosobis(2-oxopropyl)ammina, in criceti siriani*, Horm Res 54(2):74-7, 2000.

in cui all'octreotide è stato aggiunto TAM, non si è avuta alcuna variazione, a dimostrazione che è l'octreotide ad esercitare l'effetto antitumorale.

L'anno successivo **Wenger**¹¹⁰ e AA pubblicavano un'altra ricerca a ulteriore conferma dell'azione dell'octreotide sulle metastasi epatiche e la perossidazione lipidica intrametastatica nel cancro pancreatico sperimentale. Gli AA hanno trattato per tre mesi criceti con molecole cancerogene, che alla venticinquesima settimana sono stati sacrificati esaminando istologicamente e macroscopicamente fegato e pancreas. Negli animali trattati con octreotide il livello di perossidazione lipidica epatica è risultato nettamente inferiore, così come il numero e le dimensioni delle metastasi, rispetto al gruppo di controllo dei criceti non trattati. Gli AA concludono che l'octreotide fa diminuire l'entità e il numero delle metastasi epatiche di cancro pancreatico chimicamente indotto in criceti siriani. I meccanismi sono la prevenzione dell'alta perossidazione lipidica del fegato non metastatico e l'aumento della perossidazione lipidica intrametastatica, che porta alla perdita d'integrità delle cellule tumorali metastatiche.

Una conferma dell'effetto inibitorio dell'octreotide sulla crescita del carcinoma epatocellulare (HCC) è stata portata dalla pubblicazione di **Wang**¹¹¹ e AA, che hanno studiato l'effetto dell'analogo octapeptide della SST in topi nudi eterotapiantati con linee cellulari SMMC-7721 HCC, mediante l'incorporazione di 3H-timidina nel DNA, l'analisi di marcatura TdT-mediata di dUTP(TUNEL) d'analisi colorimetrica

¹¹⁰ WENGER e AA, *Effects of octreotide on liver metastasis and intrametastatic lipid peroxidation in experimental pancreatic cancer*, Oncology. 2001;60(3):282-8.

¹¹¹ WANG e AA, *Effetto inibitorio dell'octreotide sulla crescita del carcinoma epatocellulare in vitro e in vivo*, Zhonghua Yi Xue Za Zhi 81(19):1194-7. Ottobre 2001.

di flusso. Gli animali sono stati trattati per otto settimane dopo l'impianto del tumore con octreotide, con gruppo di controllo non trattato. L'incubazione con octreotide ha fatto diminuire l'incorporazione di 3H-timidina nel DNA delle cellule SMMC-7721 HCC di circa il 50% alla concentrazione di 1m.mol/l, con effetto dose dipendente. Dopo incubazione di 9 ore con octreotide, il conteggio totale delle cellule era diminuito del 52% rispetto ai controlli non trattati, con rilevante incremento del tasso di apoptosi. Alla necropsia negli animali trattati il peso medio del tumore era significativamente più basso del gruppo di controllo e il tasso d'inibizione del tumore in vivo a 2 mesi era del 68,2%. Questi dati sperimentali, conformi ai dati clinici e sperimentali di una vasta letteratura, confermano l'efficacia dell'octreotide nell'inibizione della crescita dei HCC sia in vitro che in vivo con ovvie implicazioni e indicazioni cliniche. I meccanismi d'azione antineoplastici comprendono anche l'inibizione della sintesi nel DNA della 3H timidina e l'induzione apoptotica della cellula tumorale.

Una conferma indiretta del ruolo decisivo dei fattori di crescita come il GH, la Prolattina e gli estrogeni, nell'induzione neoplastica e pertanto della razionale indicazione clinica alla loro inibizione, secondo il MDB, deriva dal lavoro di **Hallstrom**¹¹² e AA, che hanno condotto uno studio sperimentale su ratti Wistar sul ruolo dell'ipofisi nello sviluppo del tumore epatico indotto con estradiolo etinilico.

Gli AA partendo dal dato che gli estrogeni favoriscono lo sviluppo tumorale nel fegato di ratto e incrementano notevolmente l'incremento di prolattina che a sua volta

¹¹² HALLSTROM e AA, *Role of the pituitary in tumor promotion with ethinyl estradiol in rat liver*, Hepatology. 1996 Oct;24(4):849-54.

promuove il tumore epatico, hanno studiato l'interazione ipofisaria, e il rapporto con il GH.

Due gruppi di ratti sono stati trattati con estrogeni per 24 settimane, e un gruppo è stato ipofisectomizzato. Gli animali ipofisectomizzati non hanno prodotto HCC (carcinoma epatocellulare) nell'arco di due anni, e il tasso di ER (recettori estrogenici), era pari al 20% rispetto ai ratti non ipofisectomizzati. In questi la somministrazione di estrogeni, ha aumentato significativamente la frequenza di HCC.

L'inibizione prolattinica mediante bromocriptina nel corso del trattamento con estrogeni, ha fatto diminuire sensibilmente il numero di focolai neoplastici, senza influire sulla loro grandezza, ed ha aumentato il periodo di latenza in assenza di tumore. Il trattamento con estrogeni ha inoltre incrementato significativamente l'espressione di c myc e c jun, i livelli di mRNA di GHR (recettore del GH), nelle femmine ed i livelli di mRNA di ER nei maschi. Un minore effetto di promozione di ER è stato ottenuto abbattendo con la bromocriptina i livelli di prolattina, evidenziando che gli estrogeni esercitano almeno una parte dei loro effetti di promozione indirettamente, aumentando il tasso di prolattina.

Uso della somatostatina nei tumori colonrettali

Di Leo¹¹³ e AA hanno ricercato il dosaggio ottimale di un analogo della SST, il lanreotide, in pazienti affetti da carcinoma colonrettale. Dati di laboratorio, sperimentali e clinici, confermano che IGF-1 e GH possono stimolare lo sviluppo di

¹¹³ DI LEO e AA, *A dose-finding study of lanreotide (a somatostatin analog) in patients with colorectal carcinoma*, Cancer. 1996 Jul 1;78(1):35-42.

diversi tumori umani, e che gli analoghi della SST sopprimono i livelli sierici di GH e IGF-1, per questo gli AA li hanno posti a parametro di valutazione dell'attività biologica. Ventiquattro pazienti, suddivisi in gruppi di tre, hanno ricevuto dosi crescenti di lanreotide sottocute, da 1 a 6 mg tre volte al dì, con significativa riduzione di IGF-1. **Pawlikowski**¹¹⁴ e AA hanno studiato in vitro, in cellule di cancro murino del colon, i diversi effetti dei vari analoghi della SST, come octreotide (SMS 201-995), ASS-51 e ASS-52, sull'incorporazione della (3-H)-timidina nel DNA delle cellule neoplastiche. Si è così evidenziato che SMS 201-995 ed ASS-51, inibiscono l'incorporazione della timidina, mentre nonostante la struttura molto simile ad ASS-51, da cui differisce solo per un gruppo CH₂OH, ASS-52, è privo di attività antiproliferativa. Ciò dimostra che una piccola modifica della molecola della SST, può influenzarne profondamente le proprietà biologiche, farmacologiche e cliniche, con particolare riferimento all'attività antiproliferativa e proapoptotica ed evidenzia l'esigenza di studi approfonditi relativi a questi aspetti.

Cascinu¹¹⁵ e AA hanno studiato l'azione dell'octreotide sulla cinetica delle cellule tumorali e i suoi riflessi sul tasso sierico di IGF-1. Gli autori partono dall'acquisizione scientifica già consolidata, della capacità dell'octreotide di inibire la crescita del cancro del colon e abbattere la concentrazione plasmatica di fattori di crescita tumorale come l'IGF-1 e l'EGF sia in vitro che in modelli animali. Hanno anche valutato gli effetti dell'octreotide sulla cinetica di cellule tumorali di cancro

¹¹⁴ PAWLIKOWSKI e AA, *Differential effects of somatostatin analogues on proliferation of murine colonic cancer cells in vitro*, Cytobios. 1997;89(358-359):183-7.

¹¹⁵ CASCINU e AA, *Inhibition of tumor cell kinetics and serum insulin growth factor I levels by octreotide in colorectal cancer patients*, Gastroenterology. 1997 Sep;113(3):767-72.

colon-rettale. Su settantacinque pazienti è stato effettuato uno studio randomizzato somministrando nelle due settimane precedenti l'intervento 200 microgrammi al giorno di octreotide o la terapia convenzionale. Campioni di tessuto neoplastico sono stati prelevati durante l'intervento e l'endoscopia. L'indice di marcatura della (3H)-timidina, e la citometria di flusso, sono state determinate per testare la fase S del ciclo cellulare. Nel gruppo trattato con octreotide i livelli plasmatici di IGF-1 si sono ridotti, mentre quelli di GH, EGF sono stati stabili (probabilmente per il modesto dosaggio di octreotide somministrato, pari a circa 1/5 del dosaggio terapeutico corretto, come emerso dall'esperienza del Prof. Di Bella e dei molti medici che da anni applicano l'MDB e che prescrivono un milligrammo giornaliero di octreotide). Questa sperimentazione ha confermato che l'octreotide inibisce l'attività proliferativa delle cellule tumorali e dei livelli sierici di IGF-1, nei tumori colonrettali con evidenti indicazioni cliniche.

In conclusione gli AA hanno documentato l'induzione da parte dell'octreotide, di una netta diminuzione della percentuale della fase S statisticamente significativa, con dati omogenei rilevati sia per mezzo della citometria di flusso, che attraverso l'indice di marcatura della (3-H)-timidina, mentre non è stata rilevata alcuna riduzione della percentuale della frazione della fase S nei pazienti non trattati con octreotide.

Szepeshazi¹¹⁶ e AA hanno sperimentalmente accertato che AN-238, analogo citotossico della SST, ad alta affinità recettoriale per SSTR2 e in misura leggermente minore per SSTR5, inibisce le linee di cellule di cancro al colon HCT-116, HCT-29, HCT-15, che possiedono SSTR, ma non la linea LoVo, priva di SSTR. Questo studio sperimentale ha anche dimostrato che l'analogo citotossico della SST ha aumentato l'attività del gene soppressore P53, e ha la capacità inibente sulle linee di tumori del colon, del tutto indipendentemente dallo stato del loro P53, come evidenziato dalla loro efficacia anche in ceppi cellulari in cui era presente un P53 mutato e inefficiente. Una ricerca sperimentale sull'effetto antiproliferativo e proapoptotico dell'octreotide e della M.L.T (melatonina), nel cancro al colon 38 murino trapiantabile, è stata effettuata da **Melen-Mucha**¹¹⁷ e AA, in base alle molteplici conferme nella letteratura dell'attività antiproliferativa e proapoptotica della SST e MLT, e al ruolo chiave, determinante, ormai comunemente riconosciuto all'apoptosi di meccanismo biologico antitumorale. In topi maschi sono state impiantate sottocute cellule di tumore del colon 38, e dopo sei giorni, gli animali, sempre sottocute, sono stati trattati con MLT e SST. Per determinare l'indice LI (test che valuta la proliferazione cellulare) è stata studiata l'incorporazione della bromodesossipuridina (BrDU) nei nuclei delle cellule tumorali, mentre la marcatura in situ della frammentazione nucleare del DNA, secondo il metodo TUNEL, è stata utilizzata come affidabile indice apoptotico. Le

¹¹⁶ SZEPEHAZI e AA, *Targeted cytotoxic somatostatin analogue AN-238 inhibits somatostatin receptor-positive experimental colon cancers independently of their p53 status*, Cancer Res. 2002 Feb 1;62(3):781-8.

¹¹⁷ MELEN-MUCHA e AA, *Somatostatin analogue octreotide and melatonin inhibit bromodeoxyuridine incorporation into cell nuclei and enhance apoptosis in the transplantable murine colon 38 cancer*, Anticancer Res. 1998 Sep-Oct;18(5A):3615-9.

conclusioni sperimentali hanno confermato che SST e MLT hanno evidenti proprietà antiproliferative e proapoptotiche.

Tesei¹¹⁸ e AA hanno studiato l'influenza e il rapporto farmacologico-clinico tra un analogo a lento rilascio della SST, il lanreotide, e molecole citotossiche, come 5-fluorouracile o mitomicina. In tre linee umane di cancro del colon, gli AA hanno accertato mediante analisi *sulforhodamine B* che l'azione antiproliferativa del lanreotide varia tra il 20% e il 40%, in maniera dose/dipendente. *L'effetto antiproliferativo prodotto da un'esposizione di 48 ore al 5-FU o al MIT è stata aumentata in modo sinergico in tutte le linee cellulari da un'esposizione successiva per 48h al LAN, pertanto esso potenzia nei tumori colonrettali l'attività dei chemioterapici.*

Skogseid¹¹⁹ nella sua pubblicazione evidenzia l'opportunità e le indicazioni all'impiego della SST e analoghi nei tumori endocrini pancreatici con metastasi epatiche.

Impiego della somatostatina nei tumori cerebrali

Cattaneo¹²⁰ e AA *hanno studiato in linee cellulari di neuroblastoma umano e di carcinoma polmonare umano a piccole cellule, l'effetto antiproliferativo di un analogo della SST, il BIM 23014, che ha inibito l'attività di chinasi della proteina*

¹¹⁸ TESEI e AA, *Lanreotide-induced modulation of 5-fluorouracil or mitomycin C cytotoxicity in human colon cancer cell lines: a preclinical study*, J Chemother. 2000 Oct;12(5):421-30.

¹¹⁹ SKOGSEID, *Nonsurgical treatment of advanced malignant neuroendocrine pancreatic tumors and midgut carcinoid*, World J Surg. 2001 Jun;25(6):700-3.

¹²⁰ CATTANEO e AA, *A somatostatin analogue inhibits MAP kinase activation and cell proliferation in human neuroblastoma and in human small cell lung carcinoma cell lines*, FEBS Lett. 1996 Nov 18;397(2-3):164-8.

mitogeno attivata MAB, stimolata o con IGF-1, oppure con carbachol. Gli AA rilevano tra i meccanismi d'azione della SST, anche un'attività fosforilativa.

La risposta del neuroblastoma e del ganglioneuroma alla SST è stata sperimentata da **Kogner**¹²¹ e AA, in considerazione della dimostrata capacità della SST in vitro di indurre apoptosi nelle cellule di neuroblastoma e di inibirne la crescita. Mediante radioimmunoanalisi gli AA hanno accertato che tutti i ganglioneuromi presentano alte concentrazioni di SST, significativamente maggiori rispetto ai neuroblastomi, alle ghiandole surrenali sane, ai tumori di Wilms, ai feocromocitomi. In un gruppo di neuroblastomi a decorso clinico sfavorevole, 16 bimbi in cui erano state riscontrate alte concentrazioni di SST, hanno avuto una prognosi migliore rispetto a 23 con SST bassa. La scintigrafia con ¹¹¹In-pentetreotide ha identificato i tumori che esprimevano alta affinità recettoriale. Non è stata accertata alcuna significativa correlazione tra l'espressione di SSTR e la presenza di SST in 15 tumori. In conclusione: la presenza di SST nel neuroblastoma è associata a differenziazione in ganglioneuroma benigno in vivo e ad un risultato favorevole nei tumori avanzati, e la scintigrafia del recettore potrebbe identificare i casi maggiormente responsivi alla SST. Una ricerca sperimentale sulla presenza di SSTR-2 negli astrociti di ratto in coltura e sulle cellule di glioma di ratto C6 è stato pubblicato da **Feind**¹²² e AA (Brain Res 746''1-2'':309-13). Gli AA hanno accertato

¹²¹ KOGNER e AA, *Somatostatin in neuroblastoma and ganglioneuroma*, Eur J Cancer. 1997 Oct;33(12):2084-9.

¹²² FEIND e AA, *Influenza, tempo-dipendente, dell'analogo della somatostatina octreotide sulla proliferazione degli astrociti di ratto e delle cellule di glioma*, Brain Res 746(1-2):309-13

che l'analogo octapeptide della SST, l'octreotide, ha ridotto l'incorporazione di (3H)timidina nel DNA di entrambi i tipi di cellule in maniera dipendente dalla dose e dal tempo di esposizione.

Un meccanismo d'azione della SST è stato studiato nelle cellule di neuroblastoma umano SY5Y da **Cattaneo**¹²³ e AA, che individuano il principale ruolo fisiologico della SST nel controllo di secrezione del GH. Nelle linee di neuroblastoma umano SY5Y, l'analogo della SST lanreotide(BIM 23014) inibisce la proliferazione cellulare stimolata dal siero e l'attività di chinasi MAP. Gli AA hanno evidenziato che la SST sopprime l'attivazione del Ras indotta da PDGF. La fosforilazione del recettore di PDGF, indotta da PDGF, è diminuita dalla SST attraverso l'inibizione dell'attivazione della Ras.

Borgstrom¹²⁴ e AA hanno studiato cellule di neuroblastomi umani SH-ST5Y eterotraspiantate in topi nudi. In vivo la presenza di SSTR, è stata accertata mediante scintigrafia con ¹¹¹Inpenetreotide. Il trattamento con octreotide ha inibito in maniera significativa la crescita, con volumi ridotti in 10-12 giorni del 50% circa, così come il peso del tumore rispetto agli animali non trattati. Anche il tasso sierico di IGF-1 è sensibilmente diminuito negli animali trattati.

¹²³ CATTANEO e AA, *Somatostatin inhibits PDGF-stimulated Ras activation in human neuroblastoma cells*, FEBS Lett. 1999 Oct 1;459(1):64-8.

¹²⁴ BORGSTROM e AA, *The somatostatin analogue octreotide inhibits neuroblastoma growth in vivo*, Pediatr Res. 1999 Sep;46(3):328-32.

Kiaris, Schally¹²⁵ e AA hanno sperimentalmente confermato anche nei neuroblastomi, il potente effetto antitumorale dell'analogo della SST AN-238, già accertato in un'ampia serie di varietà neoplastiche. Alla base di questa ricerca è stata la considerazione che la documentata presenza di SSTR nei tumori cerebrali può essere utilizzata per veicolare selettivamente agenti chemioterapici, che sommerebbero la loro azione a quella della SST. In topi nudi eterotraspiantati con cellule di glioblastomi umani U-87 MG, il legame di AN-238 col recettore è stato individuato sia attraverso analisi del radioricettore, sia con RT-PCR. Diciannove giorni dopo una singola somministrazione, la crescita era inibita in maniera significativa. Mentre dopo la seconda somministrazione, si aveva la repressione dei tumori. Nei neuroblastomi sono stati individuati legami di alta affinità dell'octreotide ed mRNA di SSTR-2.

Uso della somatostatina nei tumori della tiroide

O'Byrne¹²⁶ e AA hanno pubblicato uno studio sull'impiego della SST nel carcinoma midollare della tiroide (MTC), che è un tumore neuroendocrino, caratterizzato dalla produzione di calcitonina, e dalla presenza di SSTR, evidenziati dalla scintigrafia mediante ¹¹¹In.pentetreotide sia nelle localizzazioni neoplastiche primitive, che secondarie. Esistono pertanto i presupposti razionali sia per un impiego diagnostico del ¹¹¹In-Pentetreotide, sia per un uso clinico della SST.

¹²⁵ KIARIS, SCHALLY e AA, *Regression of U-87 MG human glioblastomas in nude mice after treatment with a cytotoxic somatostatin analog AN-238*, Clin Cancer Res. 2000 Feb;6(2):709-17.

¹²⁶ O'BYRNE e AA, *Somatostatin and somatostatin analogues in medullary thyroid carcinoma*, Nucl Med Commun. 1996 Sep;17(9):810-6.

Uno studio in vitro di **Zabel**¹²⁷ e AA su cellule TT di carcinoma midollare umano messe a contatto con octreotide, ne ha evidenziato l'effetto inibitorio sulla proliferazione mediante la valutazione di antigeni PCNA e di Ki-67 ed esaminando l'estensione del danno del DNA con l'esame *comet*.

Un risultato clinico particolarmente brillante fu conseguito e pubblicato da **Robbins**¹²⁸ e AA, che hanno documentato l'attività antimetabolica, antiproliferativa e antimetastatica dell'analogo deposito a lungo rilascio della SST, l'octreotide, nel carcinoma papillare della tiroide. In pazienti con ampie e diffuse metastasi di cancro papillare, refrattari ad alte dosi di I-131, entro quattro mesi di terapia con octreotide LAR Depot 30 mg, iniettato intramuscolo mensilmente, si ebbe un'evidente risposta obiettiva con sensibile riduzione del volume delle lesioni neoplastiche. L'attività metabolica-proliferativa e il volume tridimensionale furono determinati mediante una tomografia con "18F –fluoro-de-ossiglucosio ad emissione di positroni" (FDG-PET). Ripetuti successivi esami con FDG-PET rivelarono riduzione dei tumori e diminuzione dei valori standard di captazione del FDG.

L'impiego di un analogo a lento rilascio della SST, il lanreotide, è stato sperimentato da **Vitale** e AA (Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 85(3):983-8, 2000 Mar) insieme con interferone –alfa 2b in carcinomi midollari in stadio avanzato della tiroide. Gli effetti clinici, confermati da un decremento di oltre il 50% della calcitonina, furono ottimi, anche se si registrarono solo marginali

¹²⁷ ZABEL e AA, *Effect of octreotide on proliferation of in vitro cultured thyroid medullary carcinoma cells*, Folia Histochem Cytobiol. 2001;39(2):185-6.

¹²⁸ ROBBINS e AA, *Inhibition of metabolic activity in papillary thyroid carcinoma by a somatostatin analogue*, Thyroid. 2000 Feb;10(2):177-83.

riduzione del volume neoplastico, spiegabili alla luce dell'esperienza dei medici che seguono l'MDB. In queste patologie tre milligrammi giornalieri di SST14 somministrata con infusore temporizzato a 10 ore, oppure un milligrammo di octreotide somministrato con analoghe modalità, hanno dato risultati nettamente migliori, estesi alla risposta obiettiva anche se con i tempi delle terapie biologiche, più lunghi di quelle citolitiche. Queste possono dare rapide, ma illusorie per la loro temporaneità, riduzioni volumetriche, accompagnate da gravi complicazioni. L'anno successivo **Vitale**¹²⁹ e AA hanno pubblicato un lavoro che conferma e ribadisce i concetti espressi nella loro precedente pubblicazione, cioè che al di fuori della chirurgia nel MTC (cancro midollare della tiroide) avanzato, non vi sono valide terapie né chemioterapiche né radioterapiche che possano dare riscontri positivi, al di fuori della SST e analoghi, che in queste situazioni ha dato costantemente riscontri positivi in termini di qualità di vita e notevole aumento della sopravvivenza in assenza di progressione.

Anche **Lupoli**¹³⁰ e AA hanno associato all'octreotide nel trattamento di otto pazienti affetti da carcinoma midollare della tiroide(MTC), interferone ricombinante alpha-2b, ottenendo una buona risposta clinica e, in tutti i pazienti, una sensibile diminuzione del tasso di calcitonina e del CEA. Non si sono avute sensibili risposte obiettive nelle metastasi di MTC, e non si è notata alcuna diminuzione significativa del volume delle metastasi, con tutta probabilità, come per il citato lavoro di Vitale,

¹²⁹ VITALE e AA, *Current approaches and perspectives in the therapy of medullary thyroid carcinoma*, Cancer. 2001 May 1;91(9):1797-808.

¹³⁰ LUPOLI e AA, *Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of recombinant interferon alpha-2b and octreotide*, Cancer. 1996 Sep 1;78(5):1114-8.

perché i dosaggi di octreotide somministrati oscillanti tra i 150 e i 300 microgrammi, corrispondono rispettivamente a meno di un sesto e di un terzo della dose terapeutica comunemente rilevata efficace e usualmente prescritta per l'octreotide, cioè 1000 microgrammi giornalieri, applicata dal Prof. Luigi Di Bella e dai Suoi allievi con vari anni di anticipo rispetto agli studi successivi. Nel cancro midollare della tiroide (MTC) è stata ipotizzata l'esistenza di un ruolo autocrino/paracrino per la SST nelle cellule C parafollicolari neoplastiche e normali. In base a questa ipotesi **Mato**¹³¹ e AA (J Clin Endocrinol Metab.1998), hanno ricercato in 14 casi di MTC l'mRNA della SST mediante immunocistochimica e RT-PCR. In tutti i casi fu individuato mRNA della SST e in 12 casi su 14 furono individuati SSTR con netta prevalenza di SSTR-2 ma assenza di SSTR-4, con le ovvie conclusioni di un'evidente indicazione della SST e analoghi anche in questi tumori. **Georges**¹³² e AA hanno considerato che numerosi studi in vitro e in vivo, hanno dimostrato l'espressione dei recettori della SST in carcinomi non midollari della tiroide, e pertanto hanno studiato lo stato dei recettori in un ampio gruppo di pazienti affetti da carcinomi non midollari della tiroide. Le conclusioni di questa ricerca documentano che numerose metastasi di carcinoma papillare e follicolare della tiroide, e la maggior parte delle metastasi di cancro delle cellule di Hurtle, possono esprimere SSTR. La scintigrafia con ¹¹¹In-pentetreotide risulta uno strumento utile per la localizzazione delle metastasi, in

¹³¹ MATO e AA, *Somatostatina ed espressione del gene del sottotipo di recettore della somatostatina nel carcinoma midollare della tiroide*, J Clin Endocrinol Metab 83(7):2417-20.

¹³² GORGES, *[Somatostatin receptor status in non-medullary thyroid carcinoma]*, Nuklearmedizin. 1999;38(1):15-23. German.

particolare delle cellule di Hurtle, anche se quando è disponibile la PET, questa rappresenta sicuramente un'indagine di maggior definizione, più completa e affidabile. Gli AA concludono che l'uso di analoghi della SST ad emissione-beta andrebbe messo a punto, sperimentato e sistematicamente applicato, rappresentando la terapia più razionale in queste patologie. **Valdherr**¹³³ e AA in carcinomi differenziati della tiroide (DTC) e in carcinomi tiroidei midollari (MTC), hanno curato 20 pazienti con un analogo radiomercato della SST, il 90Y-DOTATOC, caratterizzato da alta affinità per SSTR-2, bassa affinità per SSTR-5, mancanza di affinità per SSTR-1-3-4-. Tutti i pazienti erano in stato avanzato e in progressione di malattia, refrattari ai precedenti trattamenti, e 12 erano affetti da cancro midollare della tiroide (MTC), 7 da carcinoma papillare (PC), 4 da carcinoma follicolare(FC), 3 da carcinoma anaplastico. L'effetto antitumorale complessivo era del 35%, il trattamento fu ben tollerato, senza tossicità apprezzabile, il che porta gli AA a concludere che la terapia radio mirata con 90Y-DOTATOC, può risultare efficace anche in casi gravemente compromessi e refrattari alle terapie consuete. Va sottolineato anche in questo studio, come in quelli di **Lupoli e Vitale**¹³⁴, che i dosaggi di octreotide furono largamente inferiori a quelli terapeuticamente efficaci, e che la terapia avrebbe dato risposte obiettive e più evidenti se applicata in ammalati non pretrattati e in condizioni non gravemente compromesse.

¹³³ VALDHERR e AA, Nucl Med Commun 2001 Jun;22(6):673-8.

¹³⁴ LUPOLI e AA, *Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of recombinant interferon alpha-2b and octreotide*, Cancer. 1996 Sep 1;78(5):1114-8.

Uso della somatostatina nei melanomi

Schwab¹³⁵ e AA hanno studiato l'efficacia antiproliferativa dell'analogo TT-232 della SST nelle cellule dei melanomi e nei tumori umani partendo dalla dimostrazione che TT-232 in molte neoplasie produce apoptosi. Gli AA hanno testato la proliferazione di sette linee di melanomi in vitro col test blu di metilene. Cellule D-10 e D-205 furono impiantate in topi CB-17-scid, che ricevettero il TT-232 oppure soluzioni saline. Le conclusioni sperimentali confermarono una forte inibizione della proliferazione in tutte le linee di cellule in vitro e il blocco della crescita.

Una ricerca di **Fletcher**¹³⁶ sulla tipizzazione recettoriale dei melanomi, in base alla considerazione che provenendo dalla cresta neurale, potrebbero contenere SSTR, è stata condotta con ¹¹¹InPentetreotide in 16 pazienti. Dodici di loro risultarono positivi e fu confermato che dei cinque SSTR conosciuti, l'octreotide si lega solo con SSTR-2 e SSTR-5.

Uso della somatostatina nei timomi

Diversi studi sono relativi anche all'impiego della SST nei timomi, come quello di **Lin**¹³⁷ e AA sulla scintigrafia del recettore della SST e terapia con SST nella valutazione e trattamento del timoma maligno.

¹³⁵ SCHWAB e AA, *Antiproliferative efficacy of the somatostatin analogue TT-232 in human melanoma cells and tumours*, Anticancer Res. 2001 Jan-Feb;21(1A):71-5.

¹³⁶ FLETCHER e AA, *Stato attuale dei recettori della somatostatina nei melanomi maligni*, Yale J Biol Med 70(5-6):561-3. Settembre-dicembre 1997.

¹³⁷ LIN e AA, *Somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin therapy in the evaluation and treatment of malignant thymoma*, Clin Nucl Med. 1999 Jan;24(1):24-8.

Questo studio illustra la notevole potenzialità, sia diagnostica sia terapeutica, per mezzo dell'In-111-pentetreotide(In-111 octreotide) nel timoma maligno, di cui inibisce la crescita e definisce con buona definizione la localizzazione ed estensione della malattia. **Palmieri**¹³⁸ e AA considerano il trattamento del timoma molto complesso, perché neoplasia spesso associata a sindromi paratimiche, aplasia midollare, miastenia grave, ipogammaglobulinemia e altre patologie. L'octreotide si sarebbe rivelato particolarmente utile nelle forme avanzate che mancano di terapie ben definite ed efficaci e i dati raccolti hanno fornito fondamento e giustificazione all'impiego di quest'analogo della SST nei timomi maligni.

Uso della somatostatina nelle leucemie, linfomi, mielomi

Georgii-Heming¹³⁹ e AA hanno sperimentato in vitro la capacità dell'analogo della SST octreotide di inibire la crescita delle linee di mieloma multiplo umano (MM) interleukin-6 dipendenti e IL-indipendenti. Gli AA hanno rilevato che è accertata la capacità della SST di inibire lo sviluppo di numerosi tipi di cellule, in parte interferendo col fattore di crescita IGF-1. Una serie di studi conferma infatti l'importanza di IGF-1 paracrina e autocrina nei meccanismi di crescita e di sopravvivenza delle linee di cellule umane di mieloma multiplo (MM). Questo studio è focalizzato a definire il ruolo potenziale dell'octreotide nella regolazione della

¹³⁸ PALMIERI e AA, *Role of somatostatin analogue-based therapy in unresponsive malignant thymomas*, Ann Med. 1999 Oct;31 Suppl 2:80-5.

¹³⁹ GEORGII-HEMING e AA, *L'analogo della somatostatina octreotide inibisce la crescita delle linee di cellule di mieloma multiplo umano interleukin-6 dipendenti e IL-indipendenti*, Blood 93(5):1724-3, 1999.

crescita e/o sopravvivenza delle cellule di mieloma multiplo ed ha accerato mediante RT-PCR *che tutte le linee di cellule di MM esprimono SSTR -2-3 ma soprattutto SSTR-5*. L'octreotide ha inibito la crescita di tutte le linee cellulari MM; l'effetto è principalmente citostatico e nel 35% circa delle linee si è registrata una lieve apoptosi, riscontrata chiaramente anche nelle cellule primar del plasmaB-B4(+), isolate da midollo osseo dei pazienti con MM.

Giannetti¹⁴⁰ e AA hanno documentato l'inibizione della proliferazione della linea di cellule T di leucemia umana da parte dell'octreotide (analogo della SST 201995), rilevando l'importanza della stimolazione della ciclasi adenilica. È già stata osservata la capacità antiproliferativa dell'octreotide in numerosi tipi di cellule, compresi i normali linfociti T, in cui sono stati evidenziati SSTR. *Le cellule umane Jurkat T di leucemia presentano solo SSTR-3*, con cui si può legare l'octrotide. Si è studiato l'effetto dell'octreotide nell'incorporazione della (3H)- timidina nelle cellule di Jurkat, *e l'attività della ciclasi adenilica, che risulta fortemente aumentata dall'analogo della SST*. Gli AA concludono sostenendo il beneficio terapeutico dell'octreotide nel trattamento della leucemia umana a cellule-T.

Nella malattia di Hodkin, **Lugtenburg**¹⁴¹ e AA hanno rilevato che l'elevata concentrazione cellulare di SSTR consente un'alta definizione diagnostica con la scintigrafia, mediante l'analogo della SST radiomarcato, octreotide, per l'alta affinità con SSTR-2-5-, con positività in tutti i pazienti e sensibilità fino al 98%.

¹⁴⁰ GIANNETTI e AA, *Somatostatin analog SMS 201995 inhibits proliferation in human leukemia T-cell line: relevance of the adenylyl cyclase stimulation*, J Cell Biochem. 2000 Jun 12;78(4):666-73.

¹⁴¹ LUGTENBURG e AA, *Somatostatin receptor scintigraphy useful in stage I-II Hodgkin's disease: more extended disease identified*, Br J Haematol. 2001 Mar;112(4):936-44.

Tompa¹⁴² e AA hanno accertato che nelle cellule di pazienti affetti da CLL (leucemia linfoide cronica) l'analogo sintetico della SST, TT-232 induce non solo apoptosi ma CA (aberrazione cromosomica), cioè rottura cromosomica con deciso effetto antiblastico. Particolarmente rilevante è la pubblicazione di **Todisco**¹⁴³ e AA, che hanno applicato con esito positivo il Metodo Di Bella in 20 casi di linfomi NH in stadio avanzato. Il MDB fu integralmente applicato dagli AA con tutti i suoi componenti: SST, MLT, Retinoidi, Alfa tocoferile, Diidrotachisterolo, Bromocriptina e microdosi di Ciclofosfamide). Malgrado lo stato avanzato della malattia il 70% (14 pazienti su 20) ha avuto una sensibile risposta obiettiva in assenza di rilevanti effetti tossici, il 20 % ha avuto la stabilizzazione della malattia e solo 2 su 20 hanno registrato una progressione della malattia. Il 50% ha avuto una risposta completa con guarigione. In conclusione: per l'alta percentuale di risposte positive e l'entità trascurabile degli effetti tossici nei NHL (linfomi non Hodkin), il metodo Di Bella andrebbe proposto come terapia di scelta, di prima linea. **Oomen**¹⁴⁴ e AA in sedici pazienti affetti da leucemia mieloide acuta, hanno scoperto che la SST induce migrazione delle cellule della AML mediante l'attivazione di SSTR-2. Essendo noto che la SST esercita in parte la sua azione mediante i recettori di membrana G accoppiati, e che esercita anche una chemio attrazione sulle normali cellule progenitrici emopoietiche, gli AA hanno ricercato mediante la SST fluorescente

¹⁴² TOMPA e AA, *The somatostatin analogue peptide TT-232 induces apoptosis and chromosome breakage in cultured human lymphocytes*, Mutat Res. 2000 Feb 16;465(1-2):61-8.

¹⁴³ TODISCO e AA, *Cyclophosphamide plus somatostatin, bromocriptin, retinoids, melatonin and ACTH in the treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphomas at advanced stage: results of a phase II trial*, Cancer Biother Radiopharm. 2001 Apr;16(2):171-7.

¹⁴⁴ OOMEN e AA, *Somatostatin induces migration of acute myeloid leukemia cells via activation of somatostatin receptor subtype 2*, Leukemia. 2001 Apr;15(4):621-7.

(Fluo-.SST) nella citometria *flow*, e la RT-PCR, *la caratterizzazione recettoriale delle cellule AML, evidenziando unicamente SSTR-2*. Con un esame di migrazione in vitro a due camere, *hanno dimostrato che le cellule AML migravano verso l'analogo octreotide della SST*, con grado di migrazione correlato alla densità di superficie di cellule con alta concentrazione di SSTR-2, come misurato dal legame fluo-SST. *Queste scoperte confermano che la SST ha anche proprietà chemiotattiche, può avere implicazioni nella distribuzione delle cellule AML nel corpo e per applicazioni cliniche nella leucemia mieloide acuta.*

L'uso della somatostatina nei tumori cervicali

Arteaga de Nurphy¹⁴⁵ e AA osservano che gli analoghi radiomarcanti della somatostatina sono stati usati nella medicina nucleare diagnostica e terapeutica per trattare varie neoplasie. Hanno studiato il Lanreotide, un octapeptide ciclico, beta naphthyl-peptide, con accertata azione antiproliferativa sul carcinoma umano a piccole cellule del polmone, che è stato (188)Re-marcato e caratterizzato, e la sua bio-distribuzione è stata studiata nei topi, nei quali è stato eterotraspiantato il tumore cervicale umano di origine epidermide positivo per le citocheratine e il Vimentin. La captazione del peptide (188)Re marcato nel tumore impiantato nei topi atimici, era tale da farne un potenziale e particolarmente utile agente terapeutico.

¹⁴⁵ ARTEAGA DE NURPHY e AA, *Uptake of (188)Re-beta-naphthyl-peptide in cervical carcinoma tumours in athymic mice*, Nucl Med Biol. 2001 Apr; 28(3):319-26.

Somatostatina e analoghi radiomarcanti in diagnostica e terapia

Impiego diagnostico e terapeutico della scintigrafia con In-111 DOTA

Arslan¹⁴⁶ e AA hanno valutato confrontandole, l'utilità della scintigrafia all'Indio 111-octreotide e quella al Tecnezio 99 m DMSA, nella localizzazione di focoli metastatici tumorali, in pazienti con cancro midollare della tiroide (MTC) ricorrente, evidenziando la superiorità dell'Indio-111-octreotide, e la sua maggiore sensibilità e affidabilità diagnostica, rispetto al Tc-99m. DMSA.

Soresi¹⁴⁷ e AA hanno trattato 12 ammalati di tumore polmonare a piccole cellule (SCLC) con 200 mg di octreotide sottocute per 7 giorni, a 5 ore dalla fine del trattamento, hanno effettuato una scintigrafia con 111 In-DTPA-octreotide, notando che il pretrattamento con octreotide, migliorava sensibilmente la visualizzazione del tumore, e ottimizzava il suo ruolo clinico nel SCLC.

Pastore¹⁴⁸ e AA hanno studiato il contributo della chirurgia radio (RGS) con l'utilizzo dell'octreotide marcato con In 111. A 13 pazienti è stato somministrato endovena l'octreotide In111, effettuando immagini scintigrafiche preoperatorie 4, 24 e 48 ore dopo l'iniezione del tracciante. La resezione polmonare e la valutazione intraoperatoria mediante la tecnica RGS, sono state poi effettuate, per fissare i limiti della sezione.

¹⁴⁶ ARSLAN e AA, *Comparison of In-111 octreotide and Tc-99m (V) DMSA scintigraphy in the detection of medullary thyroid tumor foci in patients with elevated levels of tumor markers after surgery*, Clin Nucl Med. 2001 Aug;26(8):683-8.

¹⁴⁷ SORESI e AA, *Intensification of 111In-DTPA-octreotide scintigraphy by means of pretreatment with cold octreotide in small cell lung cancer*, Lung Cancer. 1997 Jul;17(2-3):231-8.

¹⁴⁸ PASTORE e AA, *Intraoperative detection of lung cancer by octreotide labeled to Indium-111*, Semin Surg Oncol. 1998 Dec;15(4):220-2.

Anche nei paragangliomi della testa e del collo, chemodectomi timpano-giugulari, la scintigrafia con ^{111}In -octreotide, si è rivelata altamente affidabile e nettamente superiore alla scintigrafia con ^{123}I -MIGB, nella diagnosi e individuazione dei chemiodectomi. **Muros**¹⁴⁹ e AA. Gli AA in otto casi, effettuando entrambe le scintigrafie mediante ^{123}I MIGB, hanno localizzato 4 neoplasie su otto, mentre la SPET con ^{111}In Octreotide ha visualizzato il 100% di localizzazioni neoplastiche, confermandone l'alta densità e affinità recettoriale e pertanto un'elevata risposta terapeutica alla SST e analoghi.

Virgolini¹⁵⁰ e AA hanno studiato la biodistribuzione dell'Indio-111-DOTA-Lanreotide, la sicurezza e la dose di radiazione assorbita dai pazienti, concludendo che l'Indium -111-DOTA-lanreotide, presenta un alto assorbimento da parte del tessuto neoplastico in una varietà di tipi diversi di tumori umani, ha una dosimetria favorevole rispetto al ^{111}In -oct ed è clinicamente sicuro.

Rowland¹⁵¹ e AA hanno visualizzato un linfoma cerebrale primario mediante scintigrafia con ^{111}In .pentetreotide definendo con maggiore attendibilità la natura della neoformazione, rispetto alla CT e la RMN, metodiche generalmente scelte per diagnosticare i linfomi cerebrali; le caratteristiche di queste indagini non sono specifiche, infatti l'immagine radiologica può suggerire un glioma, un meningioma, un carcinoma metastatico o persino una patologia cerebrovascolare. L'analogo

¹⁴⁹ MUROS e AA, *^{111}In -pentetreotide scintigraphy is superior to ^{123}I -MIBG scintigraphy in the diagnosis and location of chemodectoma*, Nucl Med Commun. 1998 Aug;19(8):735-42.

¹⁵⁰ VIRGOLINI e AA, *Indium-111-DOTA-lanreotide: biodistribution, safety and radiation absorbed dose in tumor patients*, J Nucl Med. 1998 Nov;39(11):1928-36.

¹⁵¹ ROWLAND, *Acta Neurol Belg* 98"4":356-9.

radiomercato della SST, il pentetereotide, proposto come nuovo radiotracciante, si è rivelato più affidabile della CT e RMN, che in questo caso avevano registrato un miglioramento della lesione cerebrale dopo radioterapia, mentre la SPET aveva evidenziato la persistenza del linfoma, confermata successivamente dal reperto autoptico.

Klutman¹⁵² e AA hanno applicato la scintigrafia del recettore agli esami di controllo post chirurgici di meningioma, le cui recidive sono notoriamente probabili, non essendo sempre possibile una totale resezione. In questi pazienti la RMN spesso non consente di distinguere tra tessuto neoplastico residuo all'intervento, recidiva del meningioma o iperperfusione aspecifica. In questo studio, nel controllo post chirurgico, è stato valutato il valore della visualizzazione funzionale mediante la scintigrafia del SSTR (SRS). La metodica dell'indagine si è articolata in indagini mediante RMN e SRS dopo somministrazione endovena preoperatoria di 200Mbq di ¹¹¹In-octreotide in 27 pazienti, ripetuta a distanza di 2 – 3 mesi, effettuando la SPECT 4 – 24 dopo l'iniezione, con verifica istologica in tutti i pazienti. Le risposte preoperatorie di RMN e SRS coincidevano nella positività, dando risultati comparabili. I referti postchirurgici della RMN differivano notevolmente da quelli della SRS, dando aumento diffuso del contrasto nell'aria primitiva del tumore in tutti i pazienti, contrariamente dalla SRS, che in 11 casi su 27 escludeva recidive, dato clinicamente confermato.

¹⁵² KLUTMAN e AA, *Somatostatin receptor scintigraphy in postsurgical follow-up examinations of meningioma*, J Nucl Med. 1998 Nov;39(11):1913-7.

Note sulla tomografia ad emissione di positroni (PET) e la SPET (scintigrafia del SSTR)

Henze¹⁵³ e AA hanno proposto l'individuazione dei SSTR mediante PET con 111-In-octreotide (DOTATOC) per l'evidente e riconosciuta utilità terapeutica d'individuare e caratterizzare recettorialmente vari tipi di tumori, la cui diagnosi differenziale si avvale di queste tecniche. Queste indagini strumentali si sono rivelate affidabili per la diagnosi differenziale di meningiomi, neurofibromi, neurinomi o neurofibromi e metastasi, così come nel controllo successivo dei meningiomi. Unico svantaggio del metodo SPET la limitata sensibilità nell'individuazione di piccoli meningiomi. A causa della migliore risoluzione spaziale della PET e della sua capacità di quantificare in maniera assoluta la biodistribuzione, un tracciante/*tracer* PET per la visualizzazione dei SSTR sarebbe utile. Il DOTATOC è stato marcato utilizzando il nuclide(68)Ga, generatore ad emissione di positroni.

Sono state abbinate le indagini CT e RMN, rispetto a cui l'uso del (68)Ga-DOTATOC fornisce valide informazioni supplementari e permette una sicura visualizzazione dei SSTR, con le relative implicazioni cliniche. Anche **Hofman**¹⁵⁴ e AA hanno studiato la biocinetica e visualizzazione con la PET dei SSTR utilizzando il radiolegante (68)Ga-DOTATOC. Recentemente per le sue superiori capacità di visualizzazione, si sta sviluppando un maggior interesse per la tomografia ad emissione di positroni(PET), rispetto alla scintigrafia. Per questa ricerca è stato

¹⁵³ HENZE e AA, *PET imaging of somatostatin receptors using*, J Nucl Med. 2001 Jul;42(7):1053-6.

¹⁵⁴ HOFMAN e AA, *Biocinetica e visualizzazione con la PET del recettore della somatostatina con il radiolegante (68) Ga-DOTATOC: dati preliminari*, Eur J Nucl Med 28(12):1751-7.

sviluppato il composto di Gallium -68 DOTATOC, studiandone la biocinetica e le prestazioni diagnostiche nella rilevazione dei tumori e metastasi SST –positivi. Sono stati studiati otto casi di carcinoidi. Prima della PET tutti i pazienti sono stati studiati con visualizzazione planare ed esame tomografico ad emissione di singoli fotoni (SPET) con In-111-Octreotide. Di quaranta lesioni neoplastiche predefinite con CT e RMN, la SPET ne ha rilevate 85%, mentre la PET, non solo ne ha identificate il 100%, ma ha individuato un 30% di localizzazioni supplementari sfuggite a tutte le altre indagini. Gli AA ritengono pertanto che (68)Ga DOTATOC fornisca una più sicura diagnosi differenziale sulla natura neoplastica o meno delle localizzazioni morfologicamente accertate, e dia un minor accumulo renale con migliore definizione diagnostica. Adams¹⁵⁵ e AA hanno pubblicato un'indagine sulla visualizzazione metabolica (PET) e del recettore (SPET) di tumori sia differenziati che indifferenziati, confrontando l'espressione dell'antigene Ki-67 e considerando che il (111In-DTPA-D-Phe1)-pentetreotide localizza i tumori neuroendocrini ben differenziati e a crescita lenta, mentre un maggior assorbimento di FDG è associato a malignità. Questo studio prospettico ha esplorato il ruolo della visualizzazione metabolica(PET) e del recettore(SPET) nei tumori gastroenteroepatici ben differenziati, (GEP), nei carcinomi midollari della tiroide(MTC) e nei carcinomi timici rispetto all'espressione dell'antigene K67. Sono stati studiati 10 pazienti con tumori GEP, cinque con MTC e cinque con carcinomi timici. Prima della PET è stata

¹⁵⁵ ADAMS e AA, *Metabolic (PET) and receptor (SPET) imaging of well- and less well-differentiated tumours: comparison with the expression of the Ki-67 antigen*, Nucl Med Commun. 1998 Jul; 19(7): 641-7.

effettuata la scintigrafia del recettore della somatostatina (SPET) in tutti i pazienti. Sessanta minuti dopo la somministrazione endovenosa di 18F-FDG, è stata effettuata la PET dell'intero corpo e i tessuti neoplastici asportati sono stati preparati per l'esame immunohistochimico (associazione dell'antigene K67 al ciclo cellulare). È stato dimostrato che la SPET localizza i tumori GEP ben differenziati. Al contrario la PET con FDG è valida anche per predire la malignità in tumori GEP meno differenziati e nei MTC maligni con livelli di CEA che aumentano velocemente. Di conseguenza una procedura supplementare di PRT 18F-FDG dovrebbe essere indicata solo dalla negatività della SPET. Inoltre risulta evidente che un aumento del metabolismo di FDG riflette l'invasività dei carcinomi timici.

Hoegerle¹⁵⁶ e AA hanno utilizzato la tomografia ad emissione di positroni dopa fluoro18 (18F)(PET) in alternativa e a confronto alle procedure di visualizzazione standard nei tumori carcinoidi intestinali in novantadue casi. La 18F dopa PET si è rivelata un'utile e promettente procedura in aiuto e complemento dei metodi morfologici.

Anderson¹⁵⁷ e AA hanno proposto come radioisotopo nell'esame PET il 64Cu-Teta-Octreotide per pazienti con tumori neuroendocrini, mentre il 111In-ocreatide fu sviluppato per la scintigrafia del SSTR. Il radioisotopo ha aumentato i vantaggi della PET rispetto alla scintigrafia convenzionale rafforzandone la definizione, come emerso da questa ricerca condotta su otto pazienti affetti da tumori endocrini, in cui il

¹⁵⁶ HOEGERLE e AA, *Whole-body 18F dopa PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors*, Radiology. 2001 Aug;220(2):373-80.

¹⁵⁷ ANDERSON e AA, *64Cu-TETA-octreotide as a PET imaging agent for patients with neuroendocrine tumors*, J Nucl Med. 2001 Feb;42(2):213-21.

⁶⁴Cu-TETA- octreotide in qualità di radioisotopo dell'esame PET ha mostrato una maggiore definizione diagnostica rispetto alla SPET con ¹¹¹In-DTPA-octreotide.

Bombardieri¹⁵⁸ e AA hanno pubblicato una rassegna delle tecniche diagnostiche e della tomografia ad emissione di positroni (PET) nei tumori gastrointestinali (GI), che rappresentano il secondo più alto numero di nuovi casi di tumori e decessi annui in Europa e Stati Uniti. Gli esami di visualizzazione della medicina nucleare si basano su una particolare captazione dei traccianti radiomarcanti nelle cellule cancerogene che concentrano il segnale radioattivo, rilevato e ricostruito in immagini planari e tomografiche. Diversi radiofarmaci sono stati proposti per l'applicazione diagnostica oncologica, come gli anticorpi radiomarcanti monoclonali (Mabs), i traccianti dei recettori e i radiofarmaci che emettono positroni.

La scintigrafia dei recettori della somatostatina nel trattamento degli ectomesenchimomi cerebrali maligni è stato pubblicato da **Papos**¹⁵⁹ e AA.

Kaltsas¹⁶⁰ e AA hanno pubblicato uno studio confrontando la scintigrafia con (123)I meta-iodobenzilguanidina (123)I-MIBG e quella con ¹¹¹In-pentetreotide. La scintigrafia con ¹¹¹In pentetreotide si è rivelata più sensibile della (123)I-MIBG nell'individuazione delle lesioni metastatiche, come dimostrato dalla tomografia computerizzata e dalla risonanza magnetica. In conclusione la scintigrafia con ¹¹¹In pentetreotide si è rivelata più sensibile in pazienti con tumori carcinoidi e pancreatici

¹⁵⁸ BOMBARDIERI e AA, *Positron emission tomography (PET) and other nuclear medicine modalities in staging gastrointestinal cancer*, Semin Surg Oncol. 2001 Mar;20(2):134-46.

¹⁵⁹ PAPOS e AA, *Somatostatin receptor scintigraphy in the management of cerebral malignant ectomesenchymoma: a case report*, Pediatr Radiol. 2001 Mar;31(3):169-72.

¹⁶⁰ KALTSAS e AA, *Confronto tra l'analogo della somatostatina e i radionuclidi della meta-iodobenzilguanidina nella diagnosi e localizzazione di tumori neuroendocrini avanzati*, J Clin Endocrinol Metab 2001 Feb;86(2):895-902.

delle cellule isola e carcinomi midollari della tiroide; mentre la scintigrafia con (123)IMIBG può essere più sensibile nei tumori simpato adrenomidollari. Inoltre i due radionuclidi possono essere complementari nell'individuazione e trattamento dei tumori neuroendocrini, in quanto nello stesso paziente sono state individuate zone con diversa captazione. Questi dati non solo sono utili per definire la stadiazione, ma per le indicazioni terapeutiche.

Kolby¹⁶¹ e AA hanno studiato la captazione del radionuclide mediata dal trasportatore dell'amina 123I-metaiodobenzilguanidina e da 111In-octreotate in un modello di tumore carcinoide intestinale eterotraspiantato in topi, in cui furono evidenziati recettori affini ai 2 radionuclidi.

Smith-Jones¹⁶² e AA hanno sintetizzato e sperimentato il (90Y)-Bz-DTPA-oct, analogo della SST Yttrio-90 marcato, notando che si accumula velocemente e selettivamente nel tessuto positivo al recettore per la SST. Una nuova tecnica con agenti di contrasto per la visualizzazione ottica dei tumori in vivo, è stata proposta da **Bugaj**¹⁶³ e AA, che hanno sintetizzato e studiato l'efficacia di nuovi coniugati del peptide-colorante specifici per il recettori della SST, dotati di rapida diffusibilità ai tumori solidi. L'efficacia di questi nuovi agenti ottico-fluorescenti di contrasto, è stata studiata in vivo in linee di tumore di ratto ben caratterizzate, esprimenti SSTR2

¹⁶¹ KOLBY e AA, *Un carcinoma umano trapiantabile come modello per la captazione del radionuclide mediata dal trasportatore dell'amina e dal recettore della somatostatina*, Am J Pathol 2001 Feb;158(2):745-55.

¹⁶² SMITH-JONES e AA, *Synthesis and characterisation of [90Y]-Bz-DTPA-oct: a yttrium-90-labelled octreotide analogue for radiotherapy of somatostatin receptor-positive tumours*, Nucl Med Biol. 1998 Apr;25(3):181-8.

¹⁶³ BUGAJ e AA, *Novel fluorescent contrast agents for optical imaging of in vivo tumors based on a receptor-targeted dye-peptide conjugate platform*, J Biomed Opt. 2001 Apr;6(2):122-33.

e recettori del bombesin. Un raffronto tra le proprietà e l'affidabilità diagnostica di alcuni analoghi radiomarcanti della SST, come lo iodio-125-, l'indio -111- e rhenium -188- è stato pubblicato da **Hosono**¹⁶⁴. Dagli AA è stata analizzata l'affinità per SSTR dei tre radionuclidi, in eterotrapianti di tumori polmonari a piccole cellule NCI-H69 è stato accertato che gli accumuli di 111 In-octreotide, nei tessuti normali, erano inferiori rispetto a quelli di di octreotide-125-I-, e di 188 Re-octreotide. Quest'ultimo può essere utilizzato per localizzare efficientemente le lesioni di SCLC, come l'octreotide radiodiodato, tuttavia l'octreotide 111In è l'agente più adatto per ottenere un alto contrasto tra tessuto normale e tumorale e localizzare carcinomi polmonari a piccole cellule.

Whiteman¹⁶⁵ e AA hanno valutato la possibilità di individuare lesioni neuroendocrine della testa e del collo per mezzo della scintigrafia con 111In Octreotide, che si è rivelata strumento utile per individuare i tumori neuroendocrini primari e metastatici della testa e del collo maggiori di 1,5 cm. Questa tecnica ha consentito di differenziare i tumori glomici da altre masse, e può essere utilizzata dopo gli interventi per distinguere gli esiti chirurgici del paraganglioma ricorrente.

¹⁶⁴ HOSONO, *Localization of small-cell lung cancer xenografts with iodine-125-, indium-111-, and rhenium-188-somatostatin analogs*, Jpn J Cancer Res. 1996 Sep;87(9):995-1000.

¹⁶⁵ WHITEMAN e AA, *La scintigrafia con 111In octreotide nella valutazione delle lesioni della testa e del collo*, AJNR Am J Neuroradiol 18(6):1073-80. Giugno - luglio 1997.

Uso terapeutico degli analoghi radioattivi della somatostatina

Bugaj¹⁶⁶ e AA osservano che un numero crescente di analoghi radioattivi della SST è sperimentato in modelli animali di tumore per testarne l'efficacia terapeutica ed in maggioranza vengono *utilizzati beta-emettitori ad alta energia come Y-90 o Re-188, o il radionuclide emettente elettroni Auger, In-111*. Poichè un beta emettitore di media-energia potrebbe avere un'efficacia equivalente agli emettitori ad alta energia e minore tossicità per i tessuti non bersaglio, hanno valutato il potenziale terapeutico del nuclide beta emittente Sm-153, chimicamente coniugato con l'analogo della SST, MCDcTcPcA-cTyr³-octreotate ad alta affinità per SSTR-2. La biodistribuzione del composto in ratti con tumori CA 20948 dimostra un'alta captazione e ritenzione del composto nel tessuto neoplastico, con la proprietà di essere rapidamente allontanato dai tessuti non bersaglio. La soppressione del tasso di crescita è stata osservata in tutti i casi trattati rispetto ai non trattati, col massimo effetto in quelli che hanno ricevuto dosi multiple, confermando che gli isotopi beta emettitori di media energia hanno un potenziale considerevole per il trattamento dei tumori positivi ai recettori della somatostatina.

Lewis¹⁶⁷ e AA (hanno valutato comparativamente quattro analoghi radiomarcanti della SST in modelli sperimentali di topi, valutando anche il loro impiego nella tomografia ad emissione di positroni e la radioterapia mirata. È già

¹⁶⁶ BUGAJ e AA, *Radiotherapeutic efficacy of (153)Sm-CMDTPA-Tyr(3)-octreotate in tumor-bearing rats*, Nucl Med Biol. 2001 Apr;28(3):327-34.

¹⁶⁷ LEWIS e AA, *Comparison of four 64Cu-labeled somatostatin analogues in vitro and in a tumor-bearing rat model: evaluation of new derivatives for positron emission tomography imaging and targeted radiotherapy*, J Med Chem. 1999 Apr 22;42(8):1341-7.

dimostrato che la sostituzione fenilalanina – tiroxina in posizione 3 e del gruppo carbossilico terminale COOH col gruppo alcolico OH, per produrre l'octreotato Tyr-3, ha migliorato l'assorbimento del peptide nei tessuti dotati di SSTR. Gli AA hanno studiato quattro analoghi radiomarcanti della SST, per valutarne gli effetti, di cui ^{64}Cu TETA-Y3_TATE presentava un incremento di assorbimento fino a tre volte superiore nelle cellule tumorali con più lunga ritenzione nei tessuti tumorali, giustificandone l'impiego, oltre che terapeutico per la radioterapia mirata, anche diagnostico, quale agente nella visualizzazione PET. **Krausz**¹⁶⁸ e AA (in alcuni casi di MTC), mediante SPET hanno individuato e rimosso metastasi linfonodali regionali e a distanza sfuggite alla CT. Una conferma, sia della buona definizione diagnostica della SPET, che della sua proprietà di accertare la presenza dei SSTR nei tessuti tumorali, è stata confermata anche da **Garcia Vicente**¹⁶⁹ e AA in un caso di estensione neuroblastoma olfattorio. **Tolmachev**¹⁷⁰ e AA, hanno proposto $(^{114}\text{m})\text{In}$, con alta radioattività specifica, per marcare l'acido pentaacetico dietilene-triamina (DTPA)-D-Phe-octreotide, di cui non è stata notata alcuna differenza nella biodistribuzione in modelli sperimentali di topi eterotraspiantati con tumori, rispetto a ^{111}In .DTPA-D-Phen(1)-octreotide. Il radiocomposto con $(^{114}\text{m})\text{In}$ ha dimostrato alto assorbimento e buon legame con SSTR.

¹⁶⁸ KRAUSZ e AA, *La scintigrafia del recettore della somatostatina per l'individuazione precoce delle metastasi regionali o distanti del carcinoma midollare della tiroide*, Clin Nucl Med 24(4):256-60, 1999.

¹⁶⁹ GARCIA VICENTE e AA, *Estensione neuroblastoma olfattorio: espressione scintigrafica dei recettori della somatostatina*, Rev Esp Med Nucl 18(5):367-70. Ottobre 1999.

¹⁷⁰ TOLMACHEV e AA, *^{114}mIn , a candidate for radionuclide therapy: low-energy cyclotron production and labeling of DTPA-D-phe-octreotide*, Nucl Med Biol. 2000 Feb;27(2):183-8.

Il ruolo della PET F-18 FDG è stato evidenziato da **Van Heertum**¹⁷¹ e AA e raccomandato per un'ottimale definizione diagnostica nei casi di cancro pancreatico esocrino, e la SPET di quello endocrino. Entrambe le metodiche hanno la reale possibilità di determinare la stadiazione, oltre che la localizzazione e l'attività metabolico-proliferativa, dando precise indicazioni terapeutiche sia farmacologiche che chirurgiche. La terapia con I-131MIBG, può secondo gli AA, avere valide indicazioni terapeutiche per l'elevata concentrazione di radioattività selettivamente nel tumore.

Warner¹⁷² e AA in una rassegna delle molecole usate in radiodiagnostica e nella visualizzazione dei tumori, elencano vari analoghi della SST radiomarcanti come octreotide, vapreotide, lanreotide, che radioattivati per le specifiche affinità recettoriali SSTR-2-5, si fissano alle cellule neoplastiche dotate di questi SSTR, visualizzandole. Insulinoma e MTC sono, secondo gli AA, meglio visualizzabili rispettivamente con VIP marcato e (99m)Tc-DMSA, e la scintigrafia dei recettori VIT e SSTR visualizza molti tumori non endocrini. Fra le nuove tecniche vengono evidenziate la (99m)Tc-DMSA per il MTC, la PET con diidrossiphenilalanina (18)F e con C(11)5-idrossitriptofano, per tutti i tumori neuroendocrini, ma in particolare per le localizzazioni metastatiche dei tumori carcinoidi primitivi e metastatici: Gli AA elencano anche altri recettori e leganti non accoppiati alla proteina G attivata dai SSTR, in corso di sviluppo.

¹⁷¹ VAN HEERTUM e AA, *The role of nuclear medicine in the evaluation of pancreatic disease*, Surg Clin North Am. 2001 Apr;81(2):345-58.

¹⁷² WARNER e AA, *Peptidi radioattivi nella diagnosi e nella visualizzazione dei tumori: descrizione clinica*, Semin Nucl Med 32(2):79-83, 2002.

L'utilità della scintigrafia del recettore della somatostatina nello stadio I°- II° nella malattia di Hodgkin (HD), è stata osservata in 126 casi da **Lugtenburg**¹⁷³ e AA, che hanno riscontrato un'identificazione delle localizzazioni neoplastiche nel 100% dei casi fornendo utili indicazioni anche per definire lo stadio della HD.

Dei tumori neuroendocrini pancreatici (NET), i funzionali (85%) si possono individuare precocemente in quanto anche localizzazioni neoplastiche di dimensioni ridotte, hanno capacità incretoria individuabile, al contrario dei non funzionali(15%). **Gualdi**¹⁷⁴ e AA nei (NET) considerano d'importanza fondamentale sia per l'indicazione e programmazione chirurgica, che nella diagnosi delle metastasi non chirurgiche, la valutazione dell'estensione di questi tumori mediante la scintigrafia del recettore, che si è rivelato un metodo non invasivo e sensibile per una sicura individuazione sia dei tumori primitivi, che delle metastasi.

Una nuova tecnica radiodiagnostica è stata proposta da **Even-Sapir**¹⁷⁵ e AA nei tumori neuroendocrini, cancro alla tiroide, neoplasie surrenali, iperparatiroidismo primario, combinando tomografia di emissione e trasmissione (TET). Il valore clinico della TET è stato saggiato in vari tumori. Questa tecnica combina la simultanea acquisizione di immagini TC e di SPECT, utilizzando lo stesso dispositivo di visualizzazione e consentendo una corretta fusione delle immagini di entrambe le modalità.

¹⁷³ LUGTENBURG e AA, *Somatostatin receptor scintigraphy useful in stage I-II Hodgkin's disease: more extended disease identified*, Br J Haematol. 2001 Mar;112(4):936-44.

¹⁷⁴ GUALDI e AA, *Visualizzazione dei tumori neuroendocrini*, Clin Ter 2001 Mar-Apr;152(2):107-21.

¹⁷⁵ EVEN-SAPIR e AA, *The new technology of combined transmission and emission tomography in evaluation of endocrine neoplasms*, J Nucl Med. 2001 Jul;42(7):998-1004.

I radiofarmaci usati per la parte di emissione sono stati scelti in relazione alla varietà neoplastica:- ^{111}In -octreotide per le forme neuroendocrine, $(^{99\text{m}}\text{Tc})$ -sestamibi per l'iperparatiroidismo primario, (^{131}I) per i carcinomi tiroidei, I metaiodobenzilguanidine e (^{75}Se) -colesterolo per le localizzazioni surrenali. Nel 41% dei casi con risultati SPECT anormali, la TET ha migliorato l'interpretazione delle immagini, fornendo una migliore localizzazione anatomica delle lesioni individuate con la SPECT e in quattro pazienti ha individuato lesioni ossee ignorate da altre tecniche, differenziando in due ammalati la captazione fisiologica da quella tumorale, inoltre ha fornito informazioni supplementari di valore clinico in 9 casi, migliorando la prognosi in due carcinomi tiroidei, e l'approccio terapeutico.

De Jong¹⁷⁶ e AA propongono oltre l'uso radiodiagnostico degli analoghi radiomarcanti della SST come l'octreotate, una nuova promettente applicazione di questi analoghi, la terapia col radionuclide, tra cui il (^{111}In) , che emette elettroni Augeril (^{90}Y) ad alta energia, con emissioni beta, il (^{177}Lu) a bassa energia. Gli AA hanno sperimentato il $(\text{DOTA}^{90}\text{Tyr}3)$ octreotate, marcato con lanthanide (^{177}Lu) , in esperimenti di biodistribuzione e terapia radionuclide usando ratti eterotraspiantati con tumore pancreatico Ca 20948 positivo al recettore per la somatostatina. Nel 100% degli animali con tumori non estesi si ottennero evidenti risposte positive. Dal 40 al 50% delle lesioni neoplastiche più estese hanno reagito positivamente.

¹⁷⁶ DE JONG e AA, *[^{177}Lu -DOTA(0),Tyr3] octreotate for somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy*, Int J Cancer. 2001 Jun 1;92(5):628-33.

Analoghi della somatostatina targati con il Tecnezio

Una sintesi e valutazione preliminare dell'analogo della somatostatina RC-160, marcato con tecnezio (Tc-99m), è stata pubblicata da **Amartey**¹⁷⁷ e AA, considerando come il successo del 111 In pentetreotide abbia dato slancio alla ricerca di altri radiofarmaci, e come la marcatura con TC-99m sia divenuta comune per la sua disponibilità, e le proprietà fisiche quasi ideali. Gli AA hanno marcato l'analogo RC-160 della SST con technetium-99m, con legame misto "3+1" che utilizza i punti di coordinazione NNS/S. Il complesso è stato valutato mediante studi di legame del recettore, effettuato su linee di cellule di cancro al seno HTB-121 e studi di biodistribuzione in topi normali.

Zinn¹⁷⁸ e AA hanno sviluppato un metodo per la valutazione simultanea del duplice trasferimento del gene a cellule aderenti mediante visualizzazione a gamma camera. Le cellule crescono come monostrati in piastre di coltura. Cellule umane di cancro sono state infettate da vettori adenovirali estranei alla riproduzione che codificano il recettore di tipo 2 della SST (Ad-hSSTR2). È stata utilizzata anche la chinasi della timidina del virus herpes (Ad-TK). Le proteine del reporter di hSSTR2 e quelle di Tk sono state rispettivamente individuate mediante visualizzazione del peptide (99m)Tc-P2045 legato internamente e del (FIAU). **Zinn**¹⁷⁹ (Gene Ther 2001 Feb;8(4):291-9) quasi contemporaneamente pubblicava una ricerca per molti aspetti

¹⁷⁷ AMARTEY e AA, *Synthesis and preliminary evaluation of Tc-99m-labeled somatostatin analog (RC-160) using "3+1" mixed ligand approach*, Nucl Med Biol. 2001 Apr;28(3):225-33.

¹⁷⁸ ZINN e AA, *Simultaneous evaluation of dual gene transfer to adherent cells by gamma-ray imaging*, Nucl Med Biol. 2001 Feb;28(2):135-44.

¹⁷⁹ ZINN e AA, *Detection and measurement of in vitro gene transfer by gamma camera imaging*, Gene Ther. 2001 Feb;8(4):291-9.

simile, ma esplicativa e con approfondimenti e maggiore evidenza rispetto alla precedente. Linee cellulari di cancro umano A-427 polmonari (non a piccole cellule), SKOV3.ipl delle ovaie, MDA-MB-468 del seno e BxPC-3 del pancreas, sono state infettate con un vettore adenovirale, non competente della riproduzione, che codifica il SSTR-2(Ad.-h SSTR2). L'espressione della proteina del *reporter* di hSSTR2 nelle cellule è stata individuata mediante la visualizzazione del peptide che si lega a hSSTR2 – 99mTc marcato interiorizzato (P2045, Diatide, Inc). La visualizzazione ha consentito una misurazione accurata del 99mTc legato internamente, come messo in evidenza dall'equivalenza dei risultati con le analisi della visualizzazione della regione d'interesse (ROI) e dalle misure contro gamma. Il 99mTc-P2045 legato internamente è stato linearmente confrontato con ($R^2=0,98$) con la percentuale delle cellule positive a hSSTR2, che seguono il trasferimento del gene. L'eccesso di P2045 ha bloccato il legame e l'internalizzazione del 99mTc-P2045, indicando la specificità della tecnica.

Per la necessità sempre più evidente di una diagnosi precoce e sicura del cancro coloretale, e per migliorarne pertanto la prognosi tendenzialmente infausta **Rao**¹⁸⁰ e AA hanno proposto un analogo VIP99mTc marcato, che si è rivelato un agente promettente per la visualizzazione del cancro coloretale, in considerazione dell'alta densità dei recettori del peptide intestinale vasoattivo(VIPR). Le proprietà di visualizzazione di neoplasie di volume ridotto, mediante STT radiomarcata con Tc-

¹⁸⁰ RAO e AA, *99mTc labeled VIP analog: evaluation for imaging colorectal cancer*, Nucl Med Biol. 2001 May;28(4):445-50.

99m, è stata pubblicata da **Morehead**¹⁸¹ e AA. In un caso di nodulo solitario polmonare di 2 cm, la SPECT con SST radiomarcata Tc-99m ha rilevato un considerevole assorbimento da parte della lesione del radiotracciante e posto un'indicazione chirurgica, con asportazione di adenocarcinoma.

Una ricerca interessante per gli sviluppi non solo diagnostici, ma clinici, è stata sviluppata da **Meewes**¹⁸² e AA, che hanno considerato l'alta sensibilità, vicina al 100%, con cui la scintigrafia del recettore che utilizza 111In-octreotide identifica i meningiomi. La spiegazione consiste nella accertata presenza di SSTR 2 in molti reperti operatori di meningiomi, ma essenzialmente nella permeabilità della barriera ematoencefalica nei meningiomi, per i danni prodotti su di essa dalla neoplasia stessa. Recentemente questa concezione fu messa in dubbio per molteplici casi di meningiomi, istologicamente confermati, in cui la scintigrafia del recettore era negativa. Gli AA hanno condotto studi su 46 casi di meningiomi, in cui, dopo rimozione chirurgica, fu ricercata l'espressione del mRNA-SSTR2, furono condotti studi immunohistochimici e mediante RT-PCR per l'individuazione di SSTR-2, la cui presenza fu costantemente evidenziata, ed il falso negativo della scintigrafia del recettore mediante 111In.octreotide, riscontrato in alcuni casi di questa ricerca, fu spiegato dalla barriera di permeabilità, cioè dall'integrità della barriera ematoencefalica, accertata mediante 99mTc-DTPA. Pertanto la negatività della scintigrafia del recettore non era dovuta a mancata espressione di SSTR-2, ma a

¹⁸¹ MOREHEAD e AA, Tc-99m-labeled somatostatin receptor-binding peptide imaging for a pulmonary nodule, Clin Nucl Med. 2001 Nov;26(11):910-2.

¹⁸² MEEWES e AA, *Molecular biologic and scintigraphic analyses of somatostatin receptor-negative meningiomas*, J Nucl Med. 2001 Sep;42(9):1338-45.

mancato transito del radiotracciante. Conseguentemente anche in queste neoplasie è confermata la piena razionalità dell'impiego della SST.

Uso della somatostatina radiomarcata con Gallio

Froidevaux¹⁸³ e AA hanno proposto l'uso dei radioisotopi del Gallio, (67)Ga e (68)Ga, come radionuclidi marcatori di analoghi della somatostatina, in quanto le tecniche diagnostiche e terapeutiche con SST radiomarcate, stanno destando un crescente interesse con indicazioni in un numero sempre maggiore di varietà neoplastiche. Già l'impiego in tumori gastroenteroepatici, microcitomi polmonari del sistema nervoso e della mammella, si è rivelato utile, fornendo indicazioni chiare e più complete rispetto ad altre indagini come CT e RMN. Le caratteristiche fisiche favorevoli degli isotopi del Ga permettono la scintigrafia convenzionale, la PET e la radioterapia recettorialmete mirata. A questo fine, 3 analoghi della SST: OC, TOC e TATE sono stati coniugati al chelatore del metallo DOTA e marcati con radiometalli ¹¹¹In, (90)Y, e (67)G. Questi sono stati valutati in un modello di tumore pancreatico Ar4-2J, esaminando l'affinità di legame con SSTR2 nelle cellule isolate, e biodistribuzione nei topi nudi eterotrapiantati. Gli AA hanno osservato che rispetto ad ¹¹¹In e a (90)Y, la marcatura con (67)Ga ha considerevolmente migliorato le prestazioni biologiche relative all'affinità con SSTR2 e distribuzione nel tessuto. Il (67)Ga DOTATOC è stato interiorizzato fortemente dalle cellule Ar4 -2J. Inoltre, i risultati sperimentali indicano un collegamento tra la carica radiolegante e la sua

¹⁸³ FROIDEVAUX e AA, *Neuroendocrine tumor targeting: study of novel gallium-labeled somatostatin radiopeptides in a rat pancreatic tumor model*, Int J Cancer. 2002 Apr 20;98(6):930-7.

ritenzione renale. L'eccellente selettività tumorale degli analoghi della SST -GA-DOTA, e le diverse applicazioni di GA nell'oncologia nuclare, suggeriscono che gli analoghi della SST- GA-DOTA diventeranno un importante strumento nel trattamento dei tumori positivi ai SSTR.

Reubi¹⁸⁴ e AA hanno condotto studi sperimentali per individuare recettori della colecistochinina (CCK), *neurotensin*, della somatostatina e del peptide intestinale vasoattivo (VIP), in campioni chirurgici di adenocarcinoma gastrointestinale. Infatti è noto che questi recettori sono espressi in diversi tumori umani in cui possono aver un ruolo, anche se non sufficientemente chiarito, e al momento non vi sono dati sull'espressione di questi recettori negli adenocarcinomi gastrici primari e del colon. Quest'indagine recettoriale è stata condotta mediante autoradiografia del recettore in vitro, con radioleganti iodati sulle sezioni istologiche di 27 adenocarcinomi e 25 carcinomi del colon. I recettori della colecistochinina A e B e del neurotensin-1 sono stati trovati in una minoranza di entrambi i tumori. Quelli della SST in 18 su 27 carcinomi gastrici ed in 2 su 25 del colon. Quelli del VIP in 14 di 26 tumori gastrici e in 23 su 25 del colon, soprattutto il VIP1. Questa ricerca merita un'attenta considerazione per due elementi diagnostico-prognostici. L'alta concentrazione recettoriale VIP nei tumori gastropancreatici coincide con un prognosi infausta per l'alto indice proliferativo –metastatico ed è associata ad una quasi assenza di recettori della somatostatina (2 su 25).

¹⁸⁴ REUBI e AA, *Receptor autoradiographic evaluation of cholecystokinin, neurotensin, somatostatin and vasoactive intestinal peptide receptors in gastro-intestinal adenocarcinoma samples: where are they really located?*, Int J Cancer. 1999 May 5;81(3):376-86.

La captazione della ¹²³I metaiodobenzilguanidina (MIBG) e del ¹¹¹In.Octreotide è stata sperimentata da **Van der Harst**¹⁸⁵. Nei feocromocitomi benigni e maligni, in cui i provvedimenti medico-chirurgici son particolarmente legati ad una precisa localizzazione di questa patologia potenzialmente multifocale, bilaterale o metastatica. La scintigrafia MIBG è stata sviluppata per la localizzazione funzionale dei tessuti con secrezione di catecolamina, mentre per la visualizzazione dei paragangliomi del collo e della testa gli AA propongono (123) I.MIBG e SRI.

Recettori

Aspetti recettoriali della somatostatina

I primi studi sui recettori della somatostatina si devono a **Schonbrunn e Tashjian**¹⁸⁶ e risalgono al 1978. L'azione della Somatostatina è mediata e si esplica attraverso glicoproteine recettoriali ad alta affinità (SSTR), localizzate con la somatostatina in vari tessuti in concentrazioni variabili nel cervello, nell'apparato gastrointestinale, nell'ipofisi, nel pancreas endocrino a livello delle cellule alfa, beta e gamma ed esocrino nelle cellule acinari, nelle ghiandole surrenali, nella tiroide, nel midollo osseo, nei reni, sulle membrane delle cellule polmonari e linfociti. Sono state individuate strutture recettoriali di 346 amminoacidi del peso molecolare di 39 kDalton, o di 418 amminoacidi, di 46 kDalton, dotate d'omologia di sequenza di 42%

¹⁸⁵ VAN DER HARST, *Captazione della [(123)I]metaiodobenzilguanidina e dell'[(111)In]octreotide nei feocromocitomi benigni e maligni*, J Clin Endocrinol Metab 2001 Feb;86(2):685-93.

¹⁸⁶ SCHONBRUNN e TASHJIAN, *Characterization of functional receptors for somatostatin in rat pituitary cells in culture*, J Biol Chem. 1978 Sep 25;253(18):6473-83.

- 60%, formate da sette domini transmembrana accoppiati alle proteine G. La trascrizione è stimolata dalla fosforilazione di una proteina nucleare da parte di una proteinchinasi cAMP-dipendente, che si lega al DNA. I geni per i cinque recettori noti sono clonati su cinque cromosomi. Il recettore SSTR1 mappa sul cromosoma 14, SSTR2 sul cromosoma 17 con i due sottotipi SSTR2a, SSTR2b, SSTR3 sul cromosoma 22, SSTR4 sul cromosoma 20, SSTR5 sul cromosoma 16. La molteplicità recettoriale porta ad ipotizzare una diversificazione nei vari substrati biologici. Recenti acquisizioni di biologia molecolare hanno evidenziato che dopo l'attivazione recettoriale il complesso proteico somatostatina-recettore, è assimilato dagli endosomi.

Studi sulle cellule di carcinoma pancreatico umano (Mia PaCa 2) hanno consentito l'individuazione dei meccanismi della traduzione del segnale dopo il legame SSTR –somatostatina con modificazioni biochimiche relative a:

Proteine G.

Le adenato ciclasi.

Il Ca^{2+} .

La proteinchinasi C.

L'attività tirosin-fosfatasica.

L'attivazione dei canali K^{+} dipendenti.

La stimolazione delle fosfolipasi A e C soprattutto a livello cerebrale.

Yamada¹⁸⁷ e AA, in una pubblicazione del 1996, affermano che i recettori della somatostatina, pur avendo diversi modelli d'espressione, caratterizzazione farmacologia e di accoppiamento con i sistemi di messaggeri intracellulari, costituiscono una famiglia di proteine strutturalmente simili, concludendo che la clonazione dei SSTR faciliterà ulteriormente lo sviluppo e l'utilità di analoghi della SST nella diagnosi e trattamento dei tumori.

Alcuni aspetti endocrini della regolazione recettoriale furono evidenziati da **Xu**¹⁸⁸ e AA in uno studio del 1996, che conclude che l'estrogeno regola l'espressione dell'acido ribonucleico messaggero del sottotipo 2 di recettore della SST (mRNA - SSTR2) nelle cellule umane di cancro al seno.

I cinque sottotipi umani di recettori della somatostatina(SSTR) recentemente clonati, hanno una distinta localizzazione cromosomica, un profilo farmacologico e un modello d'espressione specifico del tessuto, che suggerisce una funzione differenziale dei sottotipi di SSTR in diversi sistemi d'organi. La maggior parte dei tumori che hanno SSTR possono esprimere sottotipi multipli di questi recettori, ma in maniera predominante è espresso SSTR2, con cui si lega con alta affinità l'octreotide, oltre che con SSTR5, mentre esprime bassa l'affinità per SSTR3. Merita maggiore approfondimento l'affinità recettoriale di altri analoghi della SST, per evidenziare quale sottotipo di recettore sia principalmente coinvolto nella mediazione degli effetti antiproliferativi e per orientare la ricerca su analoghi che lo attivino selettivamente.

¹⁸⁷ YAMADA e SEINO, *La somatostatina e i suoi recettori*, Nippon Rinsho 54(4):1109-14.

¹⁸⁸ XU e AA, *Estrogen regulates somatostatin receptor subtype 2 messenger ribonucleic acid expression in human breast cancer cells*, Endocrinology. 1996 Dec;137(12):5634-40.

Hofland¹⁸⁹ e AA hanno condotto uno studio sui recettori della somatostatina e il ruolo dei loro sottotipi. Gli A hanno individuato una stretta correlazione tra SSTR2 e il legame di (125 I-Tyr3)octreotide in tumori umani. Conseguentemente la scintigrafia dei SSTR dei tumori e loro metastasi visualizza presubilmente neoplasie esprimenti SSTR2 ed è ragionevole ipotizzare che anche SSTR5 e in misura minore SSTR3, spesso simultaneamente espressi al SSTR2, contribuiscano alla visualizzazione scintigrafia neoplastica.

Hatzoglou¹⁹⁰ e AA affermano che SSTR2 si legherebbe anche ad alcuni agonisti di oppioidi, che avrebbero dimostrato un'azione antiproliferativa nelle cellule di cancro umano della mammella T47D e agirebbero da parziali competitori dei SSTR.

Anche la scansione con 111In-pentetreotide consente una buona definizione diagnostica e prognostica, avendo individuato con essa **Anthony**¹⁹¹ e AA SSTR in 59 pazienti su 60 esaminati, affetti da carcinoidi e in 18 pazienti sui 18 esaminati con ripetizioni metastatiche da carcinoidi. La ricerca si estende all'efficacia terapeutica dell'octreotide, che in casi di disseminazioni metastatiche da carcinoidi a localizzazione primitiva intestinale o sconosciuta, ha incrementato la sopravvivenza a cinque anni dal 18% al 67%, osservando anche una positiva risposta alla terapia con analoghi della SST, in una gamma eterogenea di neoplasie.

¹⁸⁹ HOFLAND e AA, *Somatostatin receptors and disease: role of receptor subtypes*, Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1996 Jan;10(1):163-76.

¹⁹⁰ HATZOGLOU e AA, *Antiproliferative and receptor binding properties of alpha- and beta-casomorphins in the T47D human breast cancer cell line*, Eur J Pharmacol. 1996 Aug 29;310(2-3):217-23.

¹⁹¹ ANTHONY e AA, *Somatostatin receptor imaging: predictive and prognostic considerations*, Digestion. 1996;57 Suppl 1:50-3.

Usando tecniche di ibridazione in situ con oligosonde selettive **Schaer**¹⁹² e AA hanno studiato l'espressione genica di SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5 in una serie di 32 adenomi pituitari umani, in 28 tumori del seno e 21 tumori gastropancreatici endocrini. SSTR2 era espresso abbondantemente, anche se un numero significativo di adenomi pituitari, tumori al seno e gastropancreatici esprimevano anche SSTR1 e/o SSTR3. Un'alta incidenza di SSTR5 si è rinvenuta in adenomi pituitari GH secernenti e in grado nettamente inferiore in quelli inattivi, al contrario delle neoplasie mammarie in cui l'espressione di SSTR5 è molto meno frequente. I tumori gastroenteropancreatici hanno espresso tutte le combinazioni possibili di SSTR, ma con predominanza di SSTR1 e SSTR2 . I tumori senza quantità misurabili di SSTR non avevano mRNA di SST rilevabile.

Uno studio sulla distribuzione dei SSTR in tessuti sani e neoplastici e la loro rilevanza terapeutica è stato pubblicato da **Reubi**¹⁹³ e AA. Gli autori con tecniche di autoradiografia hanno evidenziato SSTR, nel cervello e intestino, nella maggior parte dei tessuti linfatici, incluso quello associato all'intestino, nella milza e nel timo, oltre che nella zona corticale e midollare del rene, nello stroma della prostata e nelle cellule epiteliali della tiroide. Un'alta densità fra i tessuti neoplastici umani, prevalentemente di SSTR2, è stata sottolineata nei medulloblastomi, unitamente al ruolo prognostico favorevole della presenza di SSTR nei neuroblastomi. Anche

¹⁹² SCHAER e AA, *Somatostatin receptor subtypes sst1, sst2, sst3 and sst5 expression in human pituitary, gastroentero-pancreatic and mammary tumors: comparison of mRNA analysis with receptor autoradiography*, Int J Cancer. 1997 Mar 4;70(5):530-7.

¹⁹³ REUBI e AA, *Distribution of somatostatin receptors in normal and neoplastic human tissues: recent advances and potential relevance*, Yale J Biol Med. 1997 Sep-Dec;70(5-6):471-9.

diverse varietà di tumori mesenchimali hanno rivelato SSTR, mentre nei carcinomi prostatici prevalgono gli SSTR1 rispetto a SSTR2. Significativa conferma dell'indicazione terapeutica della SST in tutte le varietà tumorali è l'individuazione di SSTR2 nelle vene peritumorali. Gli AA concludono evidenziando i molteplici obiettivi della SST nei tessuti tumorali e le sue applicazioni clinico-diagnostiche.

La presenza di SSTR2, SSTR5 è stata accertata nel neuroblastoma anche da **Nilsson**¹⁹⁴ e AA. Gli AA hanno studiato una linea di cellule umane di neuroblastoma LA-N-2, usando un metodo combinato di RT-PCR e studi di legame di recettore con gli analoghi della SST, concludendo che i SSTR coesistenti in una cellula possono avere funzioni diversificate in termini di bersaglio di diversi compartimenti intraneuronici o specificità di sottotipo contro peptidi legati alla SST finora non identificati.

Prat¹⁹⁵ e AA nel 1997 hanno osservato la presenza di SSTR nel 100% dei meningiomi studiati e descritto il potente effetto inibitore sulla crescita del tumore della SST e analoghi.

Lamszus¹⁹⁶ e AA hanno esaminato il ruolo della SST e dei SSTR in 20 linee di cellule umane derivate da gliomi maligni e da quattro campioni di tessuto di glioblastoma, analizzati per l'espressione dei cinque SSTR. Con tecniche di RT-PCR emiquantitative, in tutte le 20 linee sono stati identificati SSTR2 e nei quattro

¹⁹⁴ NILSSON e FOLKESSON, *Coesistenza dei sottotipi di recettori della somatostatina nelle linee di cellule di neuroblastoma umano LA-N-2*, FEBS Lett 401(1):83-8. 13 gennaio 1997.

¹⁹⁵ PRAT e AA, *I recettori della somatostatina nei meningiomi: valore diagnostico e terapeutico*, Rev Neurol 25(148):2002-5.

¹⁹⁶ LAMSZUS e AA, *Somatostatin and somatostatin receptors in the diagnosis and treatment of gliomas*, J Neurooncol. 1997 Dec;35(3):353-64.

glioblastomi, mentre SSTR1 in nove linee di gliomi e quattro di glioblastomi, SSTR3 in sette gliomi e un glioblastoma, mentre raramente sono stati individuati SSTR4 e SSTR5.

Il patrimonio recettoriale SSTR è stato studiato nei gliomi anche da **Held-Feindt**¹⁹⁷ e AA (Brain Res.Mol.Brain. Res 2001 87(1):12-21), che in cellule umane di glioma U343, hanno riscontrato un'elevata espressione di SSTR2, unitamente alla capacità della SST di attivare le fosfatasi della tiroxina, della proteina SHP2 e di inibire le chinasi della proteina mitogeno-attivata. La stimolazione delle fosforilasi provocava la defosforilazione dei recettori attivati per potenti fattori di crescita tumorale come EGF e PDGF e conseguentemente le chinasi della proteina mitogeno attivata ERK1 e 2 sono defosforilate. *Inoltre la SST riduce l'espressione di EGF-stimolata del complesso AP-1 a livello trascrizionale e translazionale.*

Riteniamo meritevole di approfondimento e di studi clinici, il sinergismo recettoriale del neuropeptide Y e della SST, nel mobilitare il calcio intracellulare nelle cellule umane di neuroblastoma SH-SY5Y, descritto da **Connor**¹⁹⁸ e AA, che hanno studiato l'aumento della concentrazione intracellulare di Ca²⁺ mediato dai recettori del neuropeptide Y(NPY) e dai SSTR. Gli AA affermano che nelle cellule SH-SY5Y, solo l'attivazione contemporanea di SSTR e NPY mobilita Ca²⁺ dai

¹⁹⁷ HELD-FEINDT e AA, *Influence of the somatostatin receptor sst2 on growth factor signal cascades in human glioma cells*, Brain Res Mol Brain Res. 2001 Feb 19;87(1):12-21.

¹⁹⁸ CONNOR e AA, *Neuropeptide Y Y2 receptor and somatostatin sst2 receptor coupling to mobilization of intracellular calcium in SH-SY5Y human neuroblastoma cells*, Br J Pharmacol. 1997 Feb;120(3):455-63.

depositi intracellulari, mentre singolarmente né NPY, né SSTR, mostrano alcuna capacità di mobilitare il Ca²⁺.

Li¹⁹⁹ e AA hanno pubblicato una ricerca sugli effetti del peptide intestinale vasoattivo(Vip) e della SST, sulla presenza dei recettori della lipoproteina nelle cellule tumorali A 431 di carcinoma mammario @. Gli AA hanno considerato la presenza e la funzione regolatrice sulla crescita dei recettori della lipoproteina in una grande varietà di cellule tumorali. L'influenza del VIP sull'affinità delle lipoproteine 111 Indio-marcate LDL, HDL, VLDL, per i recettori delle cellule A431, risultava fortemente esaltata per (111)In-LDL, mentre la SST-14 esercitava un effetto opposto. Non fu osservato alcun effetto del VIP o della SST sul legame recettoriale di HDL o VLDL con le cellule A 431, ma complesse interazioni tra VIP e SST-14, sull'affinità recettoriale delle LDL per le cellule tumorali, richiamando l'attenzione sul ruolo del metabolismo lipidico sullo sviluppo e la proliferazione delle cellule tumorali.

Cox²⁰⁰ e AA, mediante analisi RT-PCR, hanno accertato in cellule umane di adenocarcinoma del colon Colony-24 e Colony-1, la presenza di mRNA del recettore del neuropeptide Y, di cui ancora non si conosce esattamente il ruolo nella carcinogenesi e nella proliferazione neoplastica.

¹⁹⁹ LI e AA, *Effetti del peptide intestinale vasoattivo (VIP) e della somatostatina (SST) sulla presenza dei recettori della lipoproteina nelle cellule tumorali A431*, Life Sci 2001 Feb 2; 68(11):1243-57.

²⁰⁰ COX e AA, *Espressione costitutiva del recettore del neuropeptide Y Y(4) nelle linee di cellule di adenocarcinoma umano del colon*, Br J Pharmacol 2001 Jan;132(1):345-53.

Particolarmente utile secondo **Lugtenburg**²⁰¹ e AA lo studio scintigrafico degli SSTR negli stadi 1° e 2° del linfoma di Hodgkin, per la grande concentrazione dei SSTR nel tessuto linfatico. Uno studio scintigrafico su 126 pazienti affetti da malattia di Hodgkin(HD), ha evidenziato nel 100% dei casi la malattia, con definizione diagnostica nettamente superiore alla TAC ed ecografia, ad eccezione della TAC addominale, che ha fornito una migliore definizione diagnostica.

Van Eijck²⁰² e AA hanno proposto la classificazione e suddivisione dei tumori mammari in base alla loro espressione recettoriale somatostatina, in considerazione dell'alta incidenza di SSTR nel cancro al seno primario umano. L'espressione dei SSTR nell'adenocarcinoma pancreatico umano è stata identificata da **Tang**²⁰³ e AA mediante autoradiografia di deposito al fosforo, in misura nettamente superiore rispetto al tessuto pancreatico normale, ma inferiore rispetto ai gastrinomi. Da questa ricerca è emerso che il sottogruppo dei SSTR nei gastrinomi e adenocarcinomi pancreatici differiscono, e che la SST e analoghi rappresentano un'indicazione razionale e particolarmente utile, non solo nella terapia dei gastrinomi, ma degli adenocarcinomi pancreatici.

Numerosi studi sulla caratterizzazione recettoriale dei tumori sono stati condotti sia con anticorpi specifici, che con tecniche immunocistochimiche,

²⁰¹ LUGTENBURG e AA, *Somatostatin receptor scintigraphy useful in stage I-II Hodgkin's disease: more extended disease identified*, Br J Haematol. 2001 Mar;112(4):936-44.

²⁰² VAN EIJCK e AA, *I recettori della somatostatina e il cancro al seno*, Q J Nucl Med 42(1):18-25. Marzo 1998.

²⁰³ TANG e AA, *Expression of somatostatin receptors in human pancreatic tumor*, Pancreas. 1998 Jul;17(1):80-4.

colorimetriche e di immunofluorescenza, accertando la presenza, la localizzazione cellulare, la distribuzione e il modello di espressione di SSTR in varie neoplasie.

Tra questi **Kulaksiz**²⁰⁴ e AA, che mediante immunoistochimica e immunofluorescenza, hanno studiato localizzazione cellulare, distribuzione e modello d'espressione in oltre un centinaio di tumori, confrontandoli con pancreas umano normale. Gli AA hanno riscontrato la presenza di SSTR nel pancreas normale e una notevole varietà di SSTR, non solo in vari tipi di neoplasie, ma anche nei singoli pazienti con stessa neoplasia. Gli autori concludono con l'indicazione, che andrebbe attentamente considerato, che lo sviluppo e l'applicazione regolare di tecniche affidabili di tipizzazione di SSTR, consentirebbe un affinamento e un progresso in oncoterapia, basando l'uso sistematico del tipo di SST e analoghi, sulla tipizzazione dei SSTR.

Kwekkeboom²⁰⁵ e AA sottolineano il grande potenziale e l'elevata sensibilità nella visualizzazione dei SSTR dei tumori, del radiofarmaco (111)In-DTPA(0) octreotide. La tecnica si è rivelata di particolare utilità non solo nella localizzazione, ma anche nella stadiazione di numerose neoplasie e per lo sviluppo della terapia col radionuclide del recettore del Peptide(PRRT).

Becker²⁰⁶ hanno proposto una tecnica di visualizzazione ottica mirata ai SSTR dei tumori con leganti fluorescenti *near/simil* infrarossi. Questo metodo

²⁰⁴ KULAKSIZ e AA, *Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies*, Gut. 2002 Jan;50(1):52-60.

²⁰⁵ KWEKKEBOOM e AA, *Somatostatin receptor imaging*, Semin Nucl Med. 2002 Apr;32(2):84-91.

²⁰⁶ BECKER e AA, *Receptor-targeted optical imaging of tumors with near-infrared fluorescent ligands*, Nat Biotechnol. 2001 Apr;19(4):327-31.

combinerebbe la specificità dell'interazione legante/recettore, con l'individuazione della fluorescenza *near* simil/infrarosso dell'octreotato-indotricarbocyanine. Nel tumore, in eterotrapianti di topo e in tumori neuroendocrini umani, gli AA hanno ottenuto una visualizzazione ottimale delle localizzazioni neoplastiche, in cui la fluorescenza aumenta rapidamente fino a tre volte di più rispetto ai tessuti normali.

Guyotat²⁰⁷ e AA hanno associato studi istochimici in vitro a quelli con RT-PCR in vivo, per lo studio recettoriale di 28 ependimomi, confermando che gli mRNAs di tutti i SSTR erano variamente presenti in tutti gli ependimomi, con prevalenza di SSTR1, SSTR2 ma senza alcuna correlazione specifica tra il livello di presenza di SSTR e l'età, la localizzazione del tumore, la differenziazione, l'indice proliferativo, la varietà istologica, la ricorrenza e la sopravvivenza, secondo quanto emerso da altre ricerche sulle proprietà recettoriali delle neoplasie. L'importanza dell'individuazione dell'espressione dei SSTR nei tumori è stata oggetto della pubblicazione di **Hofland**²⁰⁸ e AA, che hanno esaminato le implicazioni cliniche come il controllo dell'ipersecrezione ormonale e della relativa sintomatologia, concludendo che i radioisotopi dell'octreotide consentono l'individuazione scintigrafica di tumori e loro metastasi e una radioterapia mirata al SSTR. **Kreuzer**²⁰⁹ e AA hanno osservato l'endocitosi, indotta da SST nei SSTR e l'internalizzazione\assorbimento, di SSTR3 da parte di cellule dell'insulinoma

²⁰⁷ GUYOTAT e AA, *Presenza differenziale dei recettori della somatostatina nell'ependimoma: implicazione per la diagnosi*, BAInt J Cancer 95(3):144-51.20 maggio 2001.

²⁰⁸ HOFLAND e AA, *Somatostatin receptor subtype expression in human tumor*, Ann Oncol. 2001;12 Suppl 2:S31-6.

KREUZER e AA, *Agonist-mediated endocytosis of rat somatostatin receptor subtype 3 involves beta-arrestin and clathrin coated vesicles*, J Neuroendocrinol. 2001 Mar; 13(3):279-87.²⁰⁹

neuroendocrino. La stimolazione di queste cellule con SST, ha indotto un *trafficking* della proteina di fusione protein\beta-\arrestin1, con fluorescenza verde aumentata, e di SSTR3-HSV co-espressi a co-localizzarsi nelle stesse vescicole endocitiche.

Un'originale tecnica per l'individuazione degli SSTR, che gli autori ritengono altamente affidabile, è stata proposta da **Pinzani**²¹⁰ e AA. Per quantificare l'espressione di SSTR2 mRNA, gli AA hanno usato una prova fluorogenica doppiomarcata con tecnologia TaqMan in 24 carcinomi del seno, in 26 carcinomi del colon e in 24 neuroblastomi, misurando le caratteristiche recettoriali sia delle cellule tumorali, che delle normali, comparando i risultati con tecnica RT-PCR. Negli studi preliminari non è stata osservata alcuna significativa differenza di SSTR 2 mRNA tra tessuti normali e tumorali (rapporto N\T), mentre è stato osservato nel cancro colonrettale un basso SSTR2 mRNA nei pazienti con tasso plasmatici di CEA elevato, con inversione del rapporto N\T. Nei carcinomi del seno è stata riscontrata una differenza significativa del N/T in quelli negativi al recettore dell'estrogeno (sotto i 10 fmol/mg proteina), rispetto ai positivi ($p < 0,05$). Risultati sovrapponibili sono emersi nella ricerca sui carcinomi positivi al progesterone. Ciò porterebbe a concludere che la minore SSTR2 mRNA sia correlata a prognosi più sfavorevole, come evidenziato dal CEA elevato e dalla positività per un potente fattore di crescita e induttore di proliferazione neoplastica come l'estrogeno.

²¹⁰ PINZANI e AA, *Type-2 somatostatin receptor mRNA levels in breast and colon cancer determined by a quantitative RT-PCR assay based on dual label fluorogenic probe and the TaqMan technology*, Regul Pept. 2001 Jun 15;99(2-3):79-86.

Secondo **Puente**²¹¹ e AA sarebbe da considerare fra i potenziali fattori eziopatogenetici del cancro la mancata attivazione trascrizionale del promotore del SSTR2 da parte di Smad4.

Sulla tipizzazione recettoriale dei SSTR nei carcinomi midollari della tiroide (MCT) sono stati condotti da **Papotti**²¹² e AA studi immunohistochimici, comparando la presenza di SSTR con quella della SST, la patologia tumorale e il risultato clinico. L'ottantacinque per cento di tumori si rivelò positivo per uno o più SSTR, sia nelle cellule tumorali, che nelle strutture peritumorali e nei vasi sanguigni. Il 49% dei tumori era positivo per SSTR1, il 43% per SSTR2, il 47% per SSTR3, il 4% per SSTR4, il 57% per SSTR5.-Il 51% presentava uno o più sottotipi di SSTR, il 33% era positivo per tre o più isoforme di SSTR, tutti e cinque i SSTR furono identificati solo in due casi. Il 50% dei tumori presentavano SST, la cui presenza è sintomatica di controllo delle cellule tumorali da parte della SST endogena, mediante circuiti paracrino/autocrini. Gli MCT in cui fu accertata la presenza di SSTR 2, 3, 5, pertanto sensibili all'octreotide, erano il 75%.

Come emerso anche da altre ricerche sulla tipizzazione dei SSTR, non è stata riscontrata alcuna correlazione fra la presenza di singoli SSTR, o contemporanea di più SSTR e l'età, il sesso, le dimensioni, lo stadio, l'indice proliferativo la differenziazione del tumore, l'andamento clinico. È da considerare il dato che

²¹¹ PUENTE e AA, *Transcriptional activation of mouse sst2 somatostatin receptor promoter by transforming growth factor-beta. Involvement of Smad4*, J Biol Chem. 2001 Apr 20;276(16):13461-8.

²¹² PAPPOTTI e AA, *Immunohistochemical detection of somatostatin receptor types 1-5 in medullary carcinoma of the thyroid*, Clin Endocrinol (Oxf). 2001 May;54(5):641-9.

l'indagine immunoreattiva recettoriale dei tumori primitivi e linfonodi metastatici, non presentando alcuna variazione, conferma che nel corso della progressione neoplastica non vi sono mutazioni del patrimonio recettoriale.

Anche sull'espressione di SSTR in biopsie e campioni chirurgici di tumori polmonari umani è stata condotta una ricerca da **Papotti**²¹³ e AA. Sono stati ricercati su 25 pazienti SSTR2, 3, 5, con tre tecniche diverse, confrontando i risultati dell'indagine istochimica(IHC), con l'analisi dell'acido nucleico mediante reazione a catena della polimerasi transcriptasi inversa(RT-PCR) e della scintigrafia, utilizzando come radiotracciante l'octreotide (Octreoscan.) che manifesta alta affinità per SSTR2, 3, 5.

L'IHC ha evidenziato l'espressione di SSTR2 nel 68% a livello di membrane cellulari, mentre SSTR3 e 5, sono stati individuati rispettivamente nel 24% e 20%. È interessante considerare una concordanza di dati del 83,3% tra IHC e RT-PCR e del 88% tra octreoscan e RT-PCR, così come la concordanza di tipizzazione SSTR tra campioni citologici, biopsie e campioni chirurgici. Ciò dimostra che il profilo recettoriale espresso non solo è stabile ma è comune a linfociti intratumorali, endoteli, zone peritumorali o necrotiche. Pertanto l'IHC potrebbe essere utilmente associata all'Octreoscan.

²¹³ PAPPOTTI e AA, *Expression of somatostatin receptor types 2, 3 and 5 in biopsies and surgical specimens of human lung tumours. Correlation with preoperative octreotide scintigraphy*, Virchows Arch. 2001 Dec;439(6):787-97.

Reubi²¹⁴ e AA hanno condotto un'ampia ricerca sull'espressione dei SSTR1-5mRNA, in tessuti normali e neoplastici, utilizzando l'autoradiografia del recettore con leganti selettivi del sottotipo. I radiofarmaci più comunemente usati sono l'octreotide e il Lanreotide, che non si legano con identica affinità ai cinque SSTR. Non è stato ancora esaurientemente chiarito quali proteine del sottotipo di recettore siano espresse.

Gli AA hanno studiato 200 tumori per individuare l'espressione della proteina del sottotipo del recettore, mediante specifiche analisi di legame, usando l'autoradiografia con 125-(Leu8,D-Trp22,Tyr25) somatostatina -28, e la sostituzione degli analoghi selettivi del sottotipo. La maggior parte dei neuroblastomi, meningiomi, medulloblastomi, carcinomi del seno, linfomi, carcinomi delle cellule renali, paragangliomi, microcitomi polmonari, epatotocarcinomi, hanno espresso principalmente SSTR2. I carcinomi e sarcomi prostatici, hanno in prevalenza espresso SSTR1, la maggioranza degli adenomi pituitari inattivi presentavano in prevalenza SSTR3, e in minor misura SSTR2. Adenomi pituitari attivi GH secernenti hanno prevalentemente espresso SSTR2, SSTR5, i tumori gastropancreatici e i feocromocitomi SSTR1-2. Tessuti normali come i vasi sanguigni, i plessi nervosi, le isole pancreatiche, lo stroma prostatico e la midollare surrenale la milza, i centri germinativi dei tessuti linfoidei hanno preferenzialmente espresso SSTR2. La mucosa

²¹⁴ REUBI e AA, *Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands*, Eur J Nucl Med. 2001 Jul;28(7):836-46.

gastrica umana SSTR1, quella del colon SSTR2. Il dato più interessante di questa ricerca è l'esistenza di un SSTR sconosciuto evidenziato dal fatto che una minoranza di tumori presentava un forte legame col radiofarmaco SST -28, che solo nel 50% poteva essere sostituito dalla somma dei cinque SSTR. Altro dato emergente è l'alta affinità di SSTR2 per gli attuali radiofarmaci nella grande maggioranza di tumori, solo pochi dei quali, come sarcomi, carcinomi prostatici, adenomi ipofisari non secernenti, esprimono preferenzialmente altri SSTR. Queste conclusioni meritano attenzione per le indicazioni clinico terapeutiche derivanti.

Schilling²¹⁵ e AA studiando nei neuroblastomi l'espressione in vivo del SSTR2 e analizzando il contenuto citometrico del DNA e l'integrità del cromosoma 1p36, hanno trovato una netta rispondenza tra delezione del cromosoma 1p36, assenza del SSTR2, e prognosi infausta.

Rivier²¹⁶ e AA hanno identificato agonisti undecapeptidi ad alta affinità e selettività per SSTR1.

Zatelli²¹⁷ e AA hanno individuato nelle cellule parafollicolari umane di carcinoma della tiroide SSTR1-2-3-4-5, come nelle cellule TT del carcinoma midollare della tiroide (MTC).Gli agonisti di SSTR2 hanno soppresso la proliferazione, attraverso l'inibizione dell'incorporazione di Timidina e conseguentemente del DNA nelle cellule TT, gli agonisti di SSTR5 hanno, al

²¹⁵ SCHILLING e AA, *Absence of somatostatin receptor expression in vivo is correlated to di- or tetraploid 1p36-deleted neuroblastomas*, Med Pediatr Oncol. 2001 Jan;36(1):56-60.

²¹⁶ RIVIER e AA, *Potent somatostatin undecapeptide agonists selective for somatostatin receptor 1 (sst1)*, J Med Chem. 2001 Jun 21;44(13):2238-46.

²¹⁷ ZATELLI e AA, *Somatostatin receptor subtypes 2 and 5 differentially affect proliferation in vitro of the human medullary thyroid carcinoma cell line tt*, J Clin Endocrinol Metab. 2001 May;86(5):2161-9.

contrario, favorito l'incorporazione di Timidina senza influenzare la proliferazione cellulare.

Albers²¹⁸ e AA hanno condotto una ricerca sull'espressione del gene del recettore della somatostatina nel neuroblastoma, confermando il dato emerso da tante altre ricerche, circa il rapporto diretto tra prognosi favorevole ed espressione dei SSTR nei tumori in generale, e nel caso specifico nei neuroblastomi. Per analizzare l'espressione dei cinque SSTR in 32 neuroblastomi, sono state utilizzate in vitro la tecnica RT-PCR e in vivo la scintigrafia diagnostica del radiorecettore. Tutti i 32 neuroblastomi hanno espresso mRNA di SSTR, con netta prevalenza di SSTR2 in 30 campioni su 32, e una notevole varietà di espressione di SSTR3-4-5. Nei vasi tumorali, oltre che nel contesto stesso della neoplasia sono stati individuati SSTR1-2. L'aumento funzionale di mRNA SSTR 1-2 nelle linee di cellule di neuroblastoma, ha soppresso la tumorigenicità in modelli di eterotrapianto. Questa ricerca conferma la razionalità dell'impiego oncoterapico della SST anche nei neuroblastomi.

Gli aspetti recettoriali dei neuroblastomi, particolarmente la presenza del gene di SSTR2, sono stati studiati anche da **Raggi**²¹⁹ e AA, che hanno legato la prognosi alla presenza di SSTR2 e all'impiego della SST. Gli AA hanno cercato mediante RT-PCR e IHC la presenza di mRNA-SSTR2 in 54 pazienti, per un periodo massimo di 100 mesi, accertando in tutti i casi, anche se in varie concentrazioni, la presenza dell'acido ribonucleico messaggero specifico mRNA- SSTR2 e individuando

²¹⁸ ALBERS e AA, *Somatostatin receptor gene expression in neuroblastoma*, Regul Pept. 2000 Mar 17;88(1-3):61-73.

²¹⁹ RAGGI e AA, *Quantitative determination of sst2 gene expression in neuroblastoma tumor predicts patient outcome*, J Clin Endocrinol Metab. 2000 Oct;85(10):3866-73.

statisticamente, contrariamente ad altri autori, un rapporto direttamente proporzionale tra prognosi, sopravvivenza e concentrazione di mRNA-SSTR2.

Nei melanomi la distribuzione e l'importanza funzionale dei SSTR è stata studiata da Lum²²⁰ e AA. I melanomi originano dalle cellule neurali della cresta e sono considerati tumori neuroendocrini. Questo studio ha valutato sia mediante scintigrafia 111In-pentetereotide (Octreoscan), che RT-PCR (confermata con analisi *Southern blot*) la distribuzione e l'importanza funzionale di sottotipi SSTR nei melanomi di 17 ammalati, e ha dimostrato un ruolo potenziale di SST e analoghi anche nel trattamento di questo tumore. Nei 16 pazienti sottoposti a octreoscan preoperatorio, SSTR1 risultò espresso nel 96% dei melanomi, SSTR2 nel 83%, SSTR3 nel 61%, SSTR4 nel 57%, SSTR5 nel 9%. La maggior parte dei melanomi ha espresso mRNA –SSTR1 e SSTR2 e circa il 50% ha espresso SSTR3 e SSTR4. Probabilmente mRNA-SSTR2 è trascritto nella proteina funzionale che lega 111In-pentetereotide in un'alta percentuale di pazienti.

Hirota²²¹ e AA hanno riscontrato in vitro, in una coltura di cellule cerebrali tumorali, mediante radioimmunoanalisi con 125I-SST14, la presenza di mRNA –SST nel surnatante di sei colture su sette. L'mRNA – SSTR è stato indagato mediante reazione a catena della polimerasi di trascrizione inversa (RT-PCR). Solo due linee di cellule GBS1 e U87MG hanno espresso mRNA-SST, mentre SSTR era espresso in

²²⁰ LUM e AA, *Distribution and functional significance of somatostatin receptors in malignant melanoma*, World J Surg. 2001 Apr;25(4):407-12.

²²¹ HIROTA e AA, *Expression of somatostatin messenger RNA and receptor in cultured brain tumor cells*, Anticancer Res. 1998 Sep-Oct;18(5A):3295-7.

tutte le cellule. Questa ricerca porta gli AA ad affermare che la SST è un importante fattore per la regolazione e l'inibizione della crescita delle cellule neoplastiche.

La ricerca di **Dutour**²²² e AA fornisce dati di interesse clinico, avendo individuato mRNA-SSTR in 20 campioni di meningioma e in 9 di glioma, mediante analisi *Northern blote* e RT-PCR. L'mRNA-SSTR1 è stato rilevato nei meningiomi, ma non nei gliomi, l'mRNA-SSTR2 in tutti i meningiomi e in sei gliomi su nove. È significativo il riscontro dell'aumento di mRNA-SSTR2 da 1,3 fino a 33 volte nei gliomi, rispetto al tessuto cerebrale normale. Ancora più significativo l'incremento del 978% di mRNA SSTR2 in 20 campioni di meningiomi, rispetto al cervello normale. Altro dato clinicamente rilevante è l'individuazione immunoistochimica di SSTR2 sia nei gliomi, che meningiomi, non solo nel tumore, ma nelle cellule peritumorali e soprattutto nei vasi. L'indagine mediante *Northern blot* si è rivelata meno sensibile di RT-PCR, non avendo riscontrato mRNA-SSTR 3-4-5-in nessun tumore, a differenza del RT-PCR, che ha evidenziato 86% di mRNA-SSTR1, 100% mRNA-SSTR2, 60% mRNA-SSTR3, 58% mRNA-SSTR4, 67% mRNA-SSTR5. Complessivamente 85% dei tumori ha espresso mRNA-SSTR.

Anche **Mentlein**²²³ e AA hanno indagato la tipizzazione recettoriale nei gliomi, soprattutto la topologia di SSTR2 mediante microscopia elettronica e tecniche biochimiche, concludendo che dopo stimolazione, SSTR2 con la sua proteina inibitoria G Gialpha è incluso/*internalized* nelle vescicole e negli endosomi.

²²² DUTOUR e AA, *Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors*, Int J Cancer. 1998 May 29;76(5):620-7.

²²³ MENTLEIN e AA, *Topology of the signal transduction of the G protein-coupled somatostatin receptor sst2 in human glioma cells*, Cell Tissue Res. 2001 Jan;303(1):27-34.

Una ricerca dei SSTR nei tumori intracranici è stata condotta da **Schmidt**²²⁴ e AA mediante scintigrafia con ¹¹¹In-octreotide in 124 ammalati con 141 lesioni al cervello.

Relativo alla ricerca della SST e SSTR in tumori del sistema nervoso è anche il lavoro di **Fruhwald**²²⁵ e AA. Nel medulloblastoma gli AA hanno confermato la presenza di SST, già dimostrata da AA con tecniche IHC, e ricercato l'espressione dei sottotipi SSTR1-5 in tumori neuroectodermici primitivi centrali (PCNcEcT), tra cui 23 medulloblastomi, 6 PNET, 10 linee di cellule PCNcEcT. L'espressione dei geni di SSTR e della SST è stata ricercata nei PCNcEcT, confrontata con l'espressione degli stessi in 17 casi di sarcoma di Ewing, utilizzando RT-PCR, l'autoradiografia quantitativa, ed esami di legame della membrana competitivi. SSTR1 era espresso nel 83% dei PCNcEcT e nel 71% dei sarcomi di Ewing.

Nove su dieci linee di cellule e il 76% dei PCNcEcT hanno espresso mRNA per SSTR2, rispetto al 35% dei sarcomi. È rilevante per gli sviluppi terapeutici la dimostrazione di un legame di alta affinità di SST-14 e octreotide con i SSTR delle cellule di PCNcEcT. Infatti la SST ha inibito la proliferazione delle cellule neoplastiche, come evidenziato dalla diminuzione dell'assorbimento di (3H) timidina. Da questo lavoro emerge il supporto anatomo funzionale e fisiologico, cioè l'espressione evidente di SSTR1-2- nelle cellule PCNcEcT, per l'impiego terapeutico

²²⁴ SCHMIDT e AA, *Somatostatin receptor imaging in intracranial tumours*, Eur J Nucl Med. 1998 Jul;25(7):675-86.

²²⁵ FRUHWALD e AA, *High expression of somatostatin receptor subtype 2 (sst2) in medulloblastoma: implications for diagnosis and therapy*, Pediatr Res. 1999 May;45(5 Pt 1):697-708.

di SST e analoghi, e le loro documentate proprietà di regolare la proliferazione e differenziazione di questi tumori.

Concetti fondamentali sono chiaramente e sinteticamente espressi da **O'Byrne** e **Schally**²²⁶ nel loro lavoro: *Somatostatina: i suoi recettori e gli analoghi nel cancro al polmone*. Gli AA richiamano l'attenzione sulle possibilità aperte dalla SST e analoghi, che rappresentano una valida risposta all' urgente richiesta di terapie efficaci, sottolineando una significativa inibizione della crescita tumorale in vivo di tumori polmonari sia SSTR positivi che SSTR negativi alla scintigrafia con 111In-pentetreotide. Il ruolo potenziale degli analoghi radiomarcanti della SST come agenti radioterapeutici nelle neoplasie polmonari è attualmente oggetto di studio.

Szepeshazi e Schally²²⁷ hanno trapiantato in cavie, in cui avevano indotto tumori pancreatici SW 1990, SSTR delle linee di cancro pancreatico umano, somministrando poi un analogo citotossico sperimentale della SST, AN-238 (che chimicamente è 2-pyrrolinodoxorubicina, collegata al portatore octapeptide RC-121) che avendo affinità per gli SSTR vi veicola AN238.

Sono state analizzate la riduzione della crescita del tumore e la sopravvivenza, e con metodi istologici valutate proliferazione cellulare e apoptosi. L'espressione del mRNA di SSTR2A-3-5, fu esaminata mediante RT-PCR. Le conclusioni hanno valorizzato l'uso della somatostatina nei tumori pancreatici, avendo sperimentalmente

²²⁶ O'BYRNE e SCHALLY, *Somatostatina: i suoi recettori e gli analoghi nel cancro al polmone*, Chemotherapy 2001; 47 Suppl 2:78-108.

²²⁷ SZEPEHAZI e AA, *Targeting of cytotoxic somatostatin analog AN-238 to somatostatin receptor subtypes 5 and/or 3 in experimental pancreatic cancers*, Clin Cancer Res. 2001 Sep;7(9):2854-61.

rilevato che nei tumori pancreatici umani eterotraspiantati l'analogo citotossico della SST esercita un potente effetto antiproliferativo.

Schmidt²²⁸ e AA hanno studiato la tipizzazione recettoriale dei tumori intracranici in 124 pazienti utilizzando la scintigrafia con ¹¹¹In octrotide, accertando che una grande varietà di tumori intracranici esprime SSTR. Questa tecnica può essere valida per la diagnosi differenziale tra meningiomi, che presentano un'elevata affinità per il tracciante (59 casi positivi su 63), adenomi pituitari (9 su 24 assorbivano il tracciante) e neurinomi e neurofibromi, nessuno dei quali veniva evidenziato dal tracciante.

Jaquet²²⁹ e AA, partendo dalla dimostrazione da parte di vari AA, che gli analoghi della SST sopprimono nella misura del 30%-40% il rilascio di prolattina in cellule di prolattinoma in coltura, con preferenziale attivazione di SSTR5, hanno sviluppato una ricerca sul rapporto tra vari analoghi della SST, loro affinità recettoriale e prolattinemia. Gli AA hanno studiato l'mRNA dei SSTR in 10 tumori prolattinosecernenti, e confrontata l'espressione dei SSTR con la capacità dei vari analoghi della SST di inibire l'incremento prolattinico. L'analisi quantitativa RT-PCR ha evidenziato la presenza di SSTR2, ma una grande predominanza di SSTR5 la cui attivazione, sia da parte di SST14 che SST28, era correlata a inibizione prolattinica, anche SSTR1 era altamente espresso.

²²⁸ SCHMIDT e AA, *Somatostatin receptor imaging in intracranial tumours*, Eur J Nucl Med. 1998 Jul;25(7):675-86.

²²⁹ JAQUET e AA, *Quantitative and functional expression of somatostatin receptor subtypes in human prolactinomas*, J Clin Endocrinol Metab. 1999 Sep;84(9):3268-76.

In 17 campioni chirurgici di cancro ovarico epiteliale umano, mediante RT-PCR, è stato ricercato mRNA- dei quattro sottotipi SSTR1- 2A- 3-5- da **Halmos**²³⁰ e AA. La ricerca ha accertato il 65% di SSTR1 e SSTR2-A, il 41% SSTR3 e il 24% di SSTR5, convalidando anche nei tumori ovarici l'uso sia di analoghi della SST che dei loro derivati citotossici e radiomarcati con indicazioni sia diagnostiche che terapeutiche.

Halmos e Schally²³¹ hanno anche individuato, mediante analisi di competizione del legante, un'alta presenza di mRNA di SSTR in 80 campioni chirurgici di tumori prostatici umani localmente avanzati e limitati all'organo, dimostrando un supporto razionale all'impiego della SST e analoghi anche in questa patologia. In 22 campioni lo studio è stato condotto con RT-PCR. L'mRNA –SSTR1 è stato riscontrato nel 86% dei campioni. L'espressione di SSTR2-5 era del 100%, con affinità per analogo sintetico RC-160 della SST. Questa dimostrazione di un'alta presenza di SSTR con spiccata affinità per l'octapeptide nei tumori prostatici localmente avanzati, incoraggia anche nei pazienti con rischio elevato di recidive, l'impiego terapeutico e lo sviluppo di studi clinici sulle promettenti e innovative prospettive terapeutiche aperte dagli analoghi della SST e loro derivati citotossici e radiomarcati.

²³⁰ HALMOS e AA, *Human ovarian cancers express somatostatin receptors*, J Clin Endocrinol Metab. 2000 Oct;85(10):3509-12.

²³¹ HALMOS, SCHALLY e AA, *High expression of somatostatin receptors and messenger ribonucleic acid for its receptor subtypes in organ-confined and locally advanced human prostate cancers*, J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jul;85(7):2564-71.

Nei carcinomi delle cellule renali (RCCs), che presentano SSTR, **Plonowski e Schally**²³² hanno ottenuto ottimi risultati antiblastici con l'analogo citotossico della SST, AN 238. Nei modelli sperimentali (topi nudi eterotraspiantati con RCCs) con AN 238, che consiste dell'analogo della SST octapeptide legato con 2-pirrolindoxorubicina, ottennero una diminuzione della massa neoplastica dal 67,2% al 78,3%, a seconda dei casi, mentre l'uso della sola 2-pirrolindoxorubicina (An-201) non sortì alcun effetto, sia sulla massa neoplastica che sulla diffusione linfatica e sulle metastasi polmonari, contrariamente ad AN238, che su queste lesioni esercitò un evidentissimo effetto antimetastatico e antiproliferativo, a dimostrazione che l'efficacia antitumorale è inscindibile dalla SST. AN-201 esercita pertanto i suoi effetti solo se veicolata selettivamente dalla SST nei SSTR e introdotta negli organuli cellulari, nel citosol e cariosol. Anche in questa prospettiva e con queste modalità d'impiego la SST si dimostra un'insostituibile innovazione terapeutica estensibile a quelle neoplasie altamente aggressive e prive di valide alternative farmacologiche come i carcinomi renali.

Denzler²³³ e AA hanno accertato mediante autoradiografia con 125I-(Tyr3) octreotide l'espressione dei SSTR nelle vene peritumorali di tutti i 215 tumori umani primari e 25 metastatici esaminati. L'interesse degli AA per questa linea di ricerca, è derivato dallo stretto e documentato rapporto tra angiogenesi e sviluppo neoplastico,

²³² PLONOWSKI, SCHALLY e AA, *Inhibition of metastatic renal cell carcinomas expressing somatostatin receptors by a targeted cytotoxic analogue of somatostatin AN-238*, Cancer Res. 2000 Jun 1;60(11):2996-3001.

²³³ DENZLER e AA, *Expression of somatostatin receptors in peritumoral veins of human tumors*, Cancer. 1999 Jan 1;85(1):188-98.

e dai dati disponibili in letteratura sul ruolo che peptidi vasoattivi come la sostanza P e la SST possono esercitare sull'angiogenesi neoplastica. È stata studiata la presenza, distribuzione, omogeneità e concentrazione degli SSTR nei vasi peritumorali, accertandone l'espressione, anche se in misura variabile, con un picco massimo nelle vene peritumorali gastriche, in tutti gli endoteli venosi, ma non in quelli arteriosi. Pertanto è un fenomeno generale, comune a tutti i tumori, la presenza di SSTR nelle vene peritumorali, e sebbene l'entità del loro ruolo non sia stata interamente chiarita, rappresentano sicuramente un obiettivo diagnostico e un supporto razionale all'indicazione oncoterapica di SST e analoghi.

Uno studio di **Alberini**²³⁴ e AA per individuare i SSTR nel cancro al seno e noduli ascellari, mediante scintigrafia, l'istopatologia e l'autoradiografia del recettore ha accertato una consistente concentrazione di SSTR sia nelle sedi tumorali che metastatiche linfonodali.

Raffrontando la percentuali di positività recettoriale evidenziate dalle varie tecniche, è emersa una scarsa sensibilità della scintigrafia con pentetreotide marcato (111)In nell'individuazione di lesioni carcinomatose mammarie primitive o metastatiche.

Ballare²³⁵ e AA hanno accertato che responsabile della mancata risposta alla SST, è la mutazione di SSTR5. L'analisi molecolare del DNA genomico di un tumore

²³⁴ ALBERINI e AA, *Somatostatin receptor in breast cancer and axillary nodes: study with scintigraphy, histopathology and receptor autoradiography*, Breast Cancer Res Treat. 2000 May;61(1):21-32.

²³⁵ BALLARE e AA, *Mutation of somatostatin receptor type 5 in an acromegalic patient resistant to somatostatin analog treatment*, J Clin Endocrinol Metab. 2001 Aug;86(8):3809-14.

pituitario e del sangue periferico di un paziente resistente all'octreotide, ha evidenziato una mutazione somatica di attivazione del G α , (Arg 20 Cys), nessuna mutazione nel SSTR2 ed un polimorfismo (Pro 109 Ser), ed una mutazione della linea germinale (Arg 240 Trp) in SSTR5. Lo studio dimostra che queste mutazioni, annullando l'azione antiproliferativa della SST, attiva percorsi mitotici e causa resistenza al trattamento con SST.

Uno studio della risposta e degli effetti dei radionuclidi di analoghi della SST nella terapia dei tumori che presentano SSTR, è stato condotto da **Bernhardt**²³⁶ e AA. È stato clinicamente testato l'effetto di analoghi della SST, classificati come (111)In e (90)Y, (131)I, (161)Tb, (64)Cu, (188)Re, (177)Lu e 67Ga. I risultati hanno dimostrato che i radionuclidi longevi, emettenti elettroni a bassa energia e bassa frequenza di emissione di fotoni, dovrebbero essere la terapia preferita per tumori piccoli e diffusi, dotati di SSTR.

Carless²³⁷ e AA considerando che la presenza di SSTR nelle cellule tumorali indica che la SST può legarsi a loro e sopprimerne la crescita, e che i suoi analoghi hanno indicazioni in oncoterapia, hanno studiato nei carcinomi del seno e nelle cheratosi solari il polimorfismo dei geni recettoriali. Infatti è stato dimostrato che i geni SSTR1-5, contengono polimorfismo ripetuto del dinucleotide. Gli AA hanno concluso che il polimorfismo recettoriale è estraneo all'eziopatogenesi dei tumori esaminati.

²³⁶ BERNHARDT e AA, *Dosimetric comparison of radionuclides for therapy of somatostatin receptor-expressing tumors*, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Oct 1;51(2):514-24.

²³⁷ CARLESS e AA, *Association analysis of somatostatin receptor (SSTR1 and SSTR2) polymorphisms in breast cancer and solar keratosis*, Cancer Lett. 2001 May 26;166(2):193-7.

Ad analoghe conclusioni sono giunti **Corbetta**²³⁸ e AA che hanno analizzato la sequenza genetica e la presenza di mRNA-SSTR 2-5 in 19 ammalati con adenomi ipofisari GH secernenti. È emerso che adenomi estesi e ipersecretori, e quelli poco responsivi al trattamento con SST, presentano all'analisi con RT-PCR bassi livelli di SSTR2, mentre il DNA di SSTR2-5 presenta sequenze di codifica intatte. Si conclude pertanto che sono i bassi livelli di SSTR, e non l'alterazione di sequenza di codifica del DNA degli SSTR, fattori eziopatogenetici responsabili dell'involuzione e proliferazione neoplastica.

Indicazioni cliniche interessanti emergono dagli esperimenti di **Froidevaux**²³⁹ e AA, circa la regolazione differenziale dell'espressione di SSTR2 in cellule di tumore pancreatico AR4-2J impiantate in topi durante il trattamento con octreotide. Dopo aver considerato che l'octreotide è un analogo della SST ampiamente usato nella visualizzazione e terapia del cancro, e che la sua attività nella maggioranza delle neoplasie dipende dalla concentrazione di SSTR2, hanno affermato che sperimentalmente in vitro, una breve esposizione all'octreotide induce una rapida diminuzione di SSTR2, dose dipendente, nelle linee cellulari AR4-2J, con scomparsa di 80% di SSTR2 dalla superficie cellulare dopo trenta minuti di esposizione. Risultati analoghi sono stati riscontrati in vivo. Un recupero totale ha richiesto 24 ore e si è accertata la sua dipendenza dalla sintesi della proteina. L'osservazione che il

²³⁸ CORBETTA e AA, *Somatostatin receptor subtype 2 and 5 in human GH-secreting pituitary adenomas: analysis of gene sequence and mRNA expression*, Eur J Clin Invest. 2001 Mar;31(3):208-14.

²³⁹ FROIDEVAUX e AA, *Differential regulation of somatostatin receptor type 2 (sst 2) expression in AR4-2J tumor cells implanted into mice during octreotide treatment*, Cancer Res. 1999 Aug 1;59(15):3652-7.

rilascio continuo di octreotide a lungo termine per una settimana, ha causato al contrario un incremento in vivo di SSTR, fornisce rilevanti indicazioni diagnostiche e terapeutiche.

Froidevaux²⁴⁰ e AA hanno anche pubblicato uno studio sullo sviluppo di una nuova metodologia per controllare l'espressione di SSTR2 nei tumori pancreatici AR4-2J, avendo osservato la scarsa affidabilità di radioleganti(125I)(Tyr1)- per l'alta sensibilità di questo radiolegante alle proteasi espresse dalle cellule pancreatiche.

Le caratteristiche recettoriali del tessuto normale e neoplastico del timo sono stati studiati da **Ferone**²⁴¹ e AA, che hanno osservato che SSTR1-5 sono espressi in modo eterogeneo nel timo sano, per cui è ipotizzabile un loro coinvolgimento nella gestione delle funzioni neuroendocrine e immunitarie di quest'organo. Nei tumori timici l'analisi RT-PCR, ha evidenziato la presenza di SSTR1, di SSTR2A ed un'espressione predominante di SSTR3, unico mRNA recettoriale evidenziato nelle colture cellulari di tumore timico. Altro dato significativo è la presenza di mRNA della SST nel timo sano e la sua assenza in quello neoplastico. L'immunoreattività per SSTR2 veniva accertata nella parte stromale dei tumori timici, ed in alte concentrazioni, nei piccoli vasi sanguigni intratumorali. Altra osservazione rilevante di questa ricerca è il dato che sia l'octreotide, che la SST-14, hanno significativamente inibito in vitro, l'incorporazione di (3H)- Timidina nelle cellule tumorali. Gli AA concludono osservando che i tumori timici presentano

²⁴⁰ FROIDEVAUX e AA, *A microplate binding assay for the somatostatin type-2 receptor (SSTR2)*, J Recept Signal Transduct Res. 1999 Jan-Jul;19(1-4):167-80.

²⁴¹ FERONE e AA, *Physiological and pathophysiological role of somatostatin receptors in the human thymus*, Eur J Endocrinol. 2000 Oct;143 Suppl 1:S27-34.

un'alta reattività per SSTR3, e le cellule in coltura presentano mRNA solo per SSTR3, pertanto questo è il sottotipo recettoriale maggiormente coinvolto nell'inibizione della proliferazione neoplastica mediante SST e analoghi. **Hannon**²⁴² e AA, hanno studiato con radioleganti l'esistenza di una competizione recettoriale tra VIP e SST, sostenuta da altri AA giungendo alla conclusione che non è sperimentalmente dimostrabile una competizione tra il peptide intestinale vasoattivo e la somatostatina per i SSTR.

Indicazioni terapeutiche all'impiego della SST emergono anche dalla pubblicazione di **Ishihara**²⁴³ e AA. Mediante RT-PCR gli AA nelle cellule Ball-1 B, Jurkat T e leucemiche HL60, hanno rilevato evidente espressione di mRNA di SSTR1, mentre le cellule umane normali mononucleari esprimono tutti i cinque sottotipi di SSTR. Lo studio dell'incorporazione della (3H) timidina ha confermato che la SST inibisce in maniera significativa, dose dipendente, la proliferazione di cellule leucemiche HL60 e BAL-1. L'inibizione della crescita cellulare neoplastica è stata associata a una riduzione dell'espressione del gene c-fos.

Questi dati indicano che le cellule leucemiche esprimono SSTR1 e la SST riduce l'espressione del gene c-fos sopprimendo anche con questo meccanismo, la proliferazione neoplastica, oltre che attraverso l'attivazione di SSTR1 e molteplici altre modalità conosciute o oggetto di studi recenti.

²⁴² HANNON e AA, *Lack of evidence for cross-competition between vasoactive intestinal peptide and somatostatin at their respective receptors*, Eur J Pharmacol. 2001 Aug 31;426(3):165-73.

²⁴³ ISHIHARA e AA, *Growth inhibitory effects of somatostatin on human leukemia cell lines mediated by somatostatin receptor subtype 1*, Peptides. 1999; 20(3):313-8.

Petersenn²⁴⁴ e AA hanno studiato la struttura genomica e la regolazione trascrizionale del SSTR2, in considerazione dell'altissima dignità funzionale della SST, che esercita effetti inibitori in pratica su tutte le secrezioni endocrine ed esocrine e, attraverso il controllo dell'ormone della crescita, regola la proliferazione cellulare. Gli AA hanno studiato la struttura e la regolazione del gene umano di SSTR2. Un clone genomico, incluso il gene di SSTR2, è stato isolato, 1.5Kb del promotore è stato sequenziato/ordinato, e sono stati identificati i punti di legame del presunto fattore di trascrizione. I glucocorticoidi portano ad una significativa inibizione dell'attività del promotore di SSTR2.

Una conferma indiretta della rilevanza della SST nella terapia oncologica, e della mole di studi e della nuova linea di ricerca aperte da questa molecola, viene dalla pubblicazione di **Rochaix**²⁴⁵ e AA sulla terapia genetica del carcinoma pancreatico sperimentale mediante trasferimento del gene di SSTR2. Gli AA, considerando che gli adenocarcinomi pancreatici umani perdono la capacità di esprimere SSTR2, lo hanno reintrodotta nelle cellule tumorali con espressione stabile ed un ciclo negativo di risposte autocrine che porta ad attivazione costitutiva del gene di SSTR2 ed un'inibizione della proliferazione e della tumorigenicità delle cellule. Questi studi sperimentali in topi atimici, indagano gli effetti antitumorali derivanti dal trasferimento del gene di SSTR2 in linee cellulari di cancro pancreatico umano BXPC-3. In vitro le linee cellulari di BXPC-3 contenenti SSTR2 trasferito, non

²⁴⁴ PETERSENN e AA, *Genomic structure and transcriptional regulation of the human somatostatin receptor type 2*, Mol Cell Endocrinol. 1999 Nov 25;157(1-2):75-85.

²⁴⁵ ROCHAIX e AA, *Gene therapy for pancreatic carcinoma: local and distant antitumor effects after somatostatin receptor sst2 gene transfer*, Hum Gene Ther. 1999 Apr 10;10(6):995-1008.

hanno manifestato attività proliferativa, con aumento significativo dell'apoptosi, rispetto alle cellule tumorali in cui non è stato trasferito SSTR2. È stato anche osservato nel siero un livello di immunoreattività simile alla somatostatina, dovuta al ciclo di risposte autocrine prodotte dalle cellule che esprimono SSTR2, e che induce un aumento di SSTR1.

Schulz²⁴⁶ e AA hanno individuato nel tessuto del carcinoma del seno mediante anticorpi monoclonali e tecniche di colorazione immunohistochimica, SSTR1, SSTR2A, SSTR2B e SSTR3. Tutti questi studi nascono dalla comprovata capacità antiproliferativa, antimetastatica e proapoptotica della SST e analoghi, in parte mediata dai SSTR. Sarebbe infatti una visione riduttiva e incompleta limitare alla sola attivazione dei SSTR i molteplici, in parte conosciuti, in parte osservati ma non completamente spiegati, effetti antiblastici di questo peptide. Ciò spiega il crescente interesse a determinare il modello d'espressione della proteina dei SSTR nelle cellule tumorali. Gli AA hanno riscontrato sia livelli che modelli d'espressione di SSTR nelle molteplici varietà dei carcinomi del seno studiati, confermando il dato emerso da numerose altre ricerche, l'indipendenza dei livelli di espressione dei SSTR dall'età, dal climaterio, dagli aspetti istologici, dalla positività o meno recettoriale progestinica o estrogenica e dalla stadiazione.

Secondo gli AA queste tecniche istochimiche e colorimetriche avrebbero localizzato principalmente a livello della membrane citoplasmatiche le sedi

²⁴⁶ SCHULZ e AA, *Immunocytochemical detection of somatostatin receptors sst1, sst2A, sst2B, and sst3 in paraffin-embedded breast cancer tissue using subtype-specific antibodies*, Clin Cancer Res. 1998 Sep;4(9):2047-52.

recettoriali e fornirebbero informazioni nettamente più precise rispetto alle tecniche RT-PCR.

L'espressione dei SSTR in patologie tiroidee come noduli, adenomi, carcinomi, neoplasie oncocitiche (cellule di Hurtle) della tiroide, sono state studiate da **Tisell**²⁴⁷ e AA mediante octreotide radiomercato(111)In-DTPA-D-Phe1-octreotide. È interessante il dato che anche localizzazioni non neoplastiche come gozzi tiroidei, presentavano un elevato assorbimento del radiotracciante. L'attenta valutazione di questo dato può evitare errori diagnostici. Dalla ricerca è emersa anche un'alta capacità del radionuclide di evidenziare sia localizzazioni primitive che metastatiche tiroidee.

Anche nelle localizzazioni neoplastiche colon rettali **Vuaroqueaux**²⁴⁸ e AA hanno documentato l'indicazione della SST, avendo individuato la presenza di SSTR 1-5 in un'ampia casistica di colon normali e neoplastici esaminati. Gli AA hanno evidenziato il concetto che la potenza antiproliferativa della SST e analoghi può sensibilmente migliorare la prognosi di queste neoplasie. Mediante RT-PCR hanno ricercato i profili d'espressione del mRNA dei cinque SSTR, evidenziando l'aspetto particolare della netta prevalenza del mRNA di SSTR 5 nella parte sinistra del colon che è significativamente più alta nei tumori che nei campioni normali. È risultata particolarmente evidente l'espressione di SSTR2-5, indipendentemente dalla stadiazione.

²⁴⁷ TISELL e AA, *Espressione dei recettori della somatostatina nella neoplasia oncocitica (cellule Hurthle) della tiroide*, Br J Cancer 79(9-10):1579-82. Marzo 1999.

²⁴⁸ VUAROQUEAUX e AA, *No loss of sst receptors gene expression in advanced stages of colorectal cancer*, Eur J Endocrinol. 1999 Apr;140(4):362-6.

Alcuni aspetti della proliferazione neoplastica e del ruolo che su di essa possono esercitare i recettori di bcl-2, del fattore di crescita epidermico (EGF) e della SST, sono stati evidenziati da **Zalatnai**²⁴⁹ e AA. Gli AA in 26 campioni di tumori pancreatici trapiantati, hanno ricercato con tecniche immunoistochimiche-colorimetriche, la presenza di EGFR, SSTR, bcl-2R evidenziando un aspetto altamente significativo: un mese di trattamento con octreotide ha indotto nei carcinomi PZX-5 una forte espressione della proteina bcl-2 prima assente, con relativa induzione dell'apoptosi e ulteriore conferma della validità antitumorale della SST e analoghi. Uno studio originale e interessante per l'altissima dignità funzionale delle strutture esaminate si deve a **Vasilaki**²⁵⁰ e AA. Gli AA hanno localizzato SSTR2A e SSTR2B nella retina di ratto e coniglio mediante anticorpi monoclonali, ricercando una possibile co-localizzazione di diaforesi NADPH. L'immunoreattività di SSTR2 è stata individuata nelle cellule bipolari a bastoncello unitamente alla diaforesi NADPH. Nelle cellule del fotorecettore del ratto era presente SSTR2B. Questi risultati indicano che la SST, agendo attraverso SSTR2A nelle cellule bipolari e i recettori SSTR2B nelle cellule del fotorecettore, può interessare la funzione ossido-nitrica nella retina.

²⁴⁹ ZALATNAI e AA, *Epidermal growth factor receptor, somatostatin and bcl-2 in human pancreatic tumor xenografts. An immunohistochemical study*, Pathol Oncol Res. 1999;5(2):146-51.

²⁵⁰ VASILAKI e AA, *NADPH-diaphorase colocalization with somatostatin receptor subtypes sst2A and sst2B in the retina*, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001 Jun;42(7):1600-9.

Meyers²⁵¹ e AA hanno sperimentato un analogo radioiodato 125I-WOC4a della SST e la sua citotossicità specifica del recettore in una linea di cellule umane di neuroblastoma IMR-32 esprimenti il sottotipo-2 dei SSTR e in una linea di cellule umane di carcinoma pancreatico PANC-1 priva di SSTR. Gli AA hanno riscontrato una significativa radiotossicità nelle cellule IMR-32, ma non nelle cellule PANC-1.

Tulipano²⁵² e AA hanno studiato gli effetti inibitori di due nuovi analoghi della SST con alta selettività per SSTR2 (NC-4-28 B) e SSTR5(BIM-23268) confrontandoli con la SST -14 su numerosi adenomi ipofisari GH secernenti e sperimentando in colture cellulari una maggiore attività inibitrice del GH dei NC-4-28 e BIM – 23268 rispetto alla SST-14.

I meccanismi che potrebbero essere responsabili dell'assenza di SSTR2 nella maggior parte dei carcinomi pancreatici umani sono stati studiati da **Torrisani**²⁵³ e AA. Gli AA hanno studiato la struttura del gene SSTR2 mediante polimorfismo di lunghezza del frammento di limitazione di sequenza. La caratterizzazione del polimorfismo è stata effettuata mediante spostamento elettroforetico di mobilità legame incrociato ed esami di trascrizione. Non è stata individuata nessuna principale delezione della sequenza di codificazione di SSTR2 nei campioni di carcinoma pancreatico, ma mutazioni in 2 punti sono state frequentemente rilevate nella

²⁵¹ MEYERS e AA, *Multiply radioiodinated somatostatin analogs induce receptor-specific cytotoxicity*, J Surg Res. 1998 May;76(2):154-8.

²⁵² TULIPANO e AA, *Differential inhibition of growth hormone secretion by analogs selective for somatostatin receptor subtypes 2 and 5 in human growth-hormone-secreting adenoma cells in vitro*, Neuroendocrinology. 2001 May;73(5):344-51.

²⁵³ TORRISANI e AA, *Transcription of SST2 somatostatin receptor gene in human pancreatic cancer cells is altered by single nucleotide promoter polymorphism*, Gastroenterology. 2001 Jan; 120(1):200-9.

sequenza del promotore alle posizioni -83(A->G) e-57(C->G) dal punto principale d'iniziazione della trascrizione. Queste mutazioni erano presenti nel cancro pancreatico, ma anche nei tessuti o nei leucociti pancreatici normali e ciò corrisponde a un polimorfismo genetico. Nelle due linee di cellule di cancro pancreatico umano MiaPaCa edAsPC-1, la mutazione naturale -57G non ha avuto alcun effetto sulla trascrizione del gene SSTR2, mentre la mutazione -83G la ha ridotta del 60%-70%. Il polimorfismo -83G identificato sul promotore del gene di SSTR2 umano è responsabile della fissazione specifica del fattore nucleare 1° e della repressione della trascrizione di SSTR2 nelle cellule umane di cancro pancreatico.

Meccanismi d'azione della somatostatina

- Inibizione dei percorsi del fosfato pentosio non ossidativi. **Boros**
- Inibizione del riciclo del carbonio del glucosio tramite il PC del 5,7%, con aumento al 19,8% in combinazione con l'ossitiamina. **Boros**
- Regolazione dei canali ionici, inibizione dell'adenilciclastasi, della chinasi e fosfatasi della serina\treonina e tiroxina. **Bousquet**
- Forte aumento dell'attività della ciclasi adenilica. **Giannetti**
- inibizione della sintesi del DNA. **Charland**
- effetto antiproliferativo attraverso la soppressione della riduzione di p27(Kipl) mitogeno – induzione dell'espressione di p21Cip, inibizione del percorso di chinasi-3 del fosfoditilinositolo e da una maggior espressione di

p21(cip) e p27(Kip), che porta alla repressione della fosforilazione del pRb e della complessa attività di cyclin E-cdk2. **Charland**

- Inibizione dell'incorporazione della (³H)Timidina nel DNA. **Yano**
- Riduzione dell'incorporazione di (3H)timidina nel DNA. **Feind**
- Inibizione dell'incorporazione della ³H>Timidina nelle cellule tumorali.

Damge

- Riduzione significativa di IGF1. **Ingle**
- Inibizione, con modalità dose dipendente della fosforilazione tirosinica, da parte di EGFR (attivato dal EGF). **Mischima**
- Induzione della traslocazione del PTP1C intracellulare, alle membrane di cellule neoplastiche. **Srikant**
- Induzione mediata dagli SSTR, dell'attività di fosfatasi della tirosina della proteina associata alla membrana (PTP), implicata nella segnalazione antiproliferativa per la sua capacità di defosforilare e inattivare le chinasi del recettore del fattore di crescita. **Srikant**
- Inibizione dell'attività della fosfatasi della fosfotirosina (PTPase) e più specificamente della fosfatasi della tirosina SHP-1 (PTP1C Induzione mediata dagli SSTR, dell'attività di fosfatasi della tirosina della proteina associata alla membrana (PTP), implicata nella segnalazione antiproliferativa per la sua capacità di defosforilare e inattivare le chinasi del recettore del fattore di crescita. **Srikant**

- Riduzione nelle cellule tumorali dei recettori del fattore di crescita epidermico EGFR. **Szepeshazi**
- Riduzione dell'espressione di EGF-stimolata del complesso AP-1 a livello trascrizionale e traslazionale. **Held Feind**
- Effetto positivo e stimolante sulle cellule di Kupfer, con meccanismo antitumorale, potenziato da una decisa inibizione della perossidazione lipidica epatica. **Kouroumanlis**
- Netta inibizione della perossidazione lipidica epatica. **Venger**
- Effetto apoptotico con condensazione nucleare del chromatin e frammentazione, restringimento cellulare, e formazione di corpi apoptotici, con una correlazione direttamente proporzionale, dose/dipendente, tra concentrazione di somatostatina e tasso apoptotico. **Chen**
- Inibizione della fase S del ciclo cellulare con induzione dell'apoptosi dose/dipendente, aumento della perossidazione lipidica intrametastatica, con perdita dell'integrità delle cellule tumorali. **Rederer**
- Abbattimento della concentrazione plasmatica di fattori di crescita tumorale come l'IGF-1 e l'EGF con netta diminuzione della percentuale della fase S statisticamente significativa. **Cascinu**
- aumento dell'attività del gene soppressore P53, e ha la capacità inibente sulle linee di tumori , del tutto indipendentemente dallo stato del loro P53.
Szepeshazi
- Potenziamento dell'attività dei chemioterapici nei tumori. **Tesei**

- Inibizione dell'attività di chinasi della proteina mitogeno attivata MAB.

Cattaneo

- Intensa attività fosfataseica. Cattaneo
- Soppressione dell'attivazione del Ras indotto da PDGF. Cattaneo
- Induzione non solo all'apoptosi ma alla CA (aberrazione cromosomica), cioè rottura cromosomica con deciso effetto antiblastico. Tompa
- Induzione della migrazione delle cellule della AML mediante l'attivazione di SSTR-2. ed attrazione sulle normali cellule progenitrici emopoietiche, proprietà chemiotattiche, con implicazioni nella distribuzione delle cellule AML nel corpo con applicazioni cliniche nella leucemia mieloide acuta.

Oomen

- Attivazione delle fosfatasi della tiroxina, della proteina SHP2 e di inibisce le chinasi della proteina mitogeno-attivata. Held Feind
 - Inibizione in maniera significativa, dose dipendente, della proliferazione di cellule leucemiche con riduzione dell'espressione del gene c-fos. Ishihara
- Induzione di una forte espressione della proteina bcl-2 prima assente, con

relativo effetto apoptotico. Zalatnai

BIBLIOGRAFIA GENERALE

[Senza Autore] Vestn Ross Akad Med Nauk 2001;(9):65-70. [Articolo in russo] Ruolo degli oncogeni e dei geni soppressori, dei recettori degli ormoni sferoidali, della proteina secretoria pS2, del *cathepsin D*, degli attivatori del tessuto plasminogeno e dell'urochinasi ed il loro inibitore PAI-

I, dei fattori di crescita dei polipeptidi e della somatostatina e dei suoi recettori, nella valutazione dell'attività proliferativa e delle risposte alla terapia farmacologica e nella predizione dei tumori.

ABBOUD e AA, *Gastrinoma ovarico in una neoplasia endocrina multipla di tipo I: dati del caso*, Am J Obstet Gynecol 2001 Jan;184(2):237-8.

ABDELGABAR e AA, *Un caso di diarrea voluminosa con acidosi ipocalcémica*, Int J Clin Pract 2001 Jan-Feb;55(1):64-5.

ABE e AA, *Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical center*, Eur J Endocrinol. 2001 Aug;145(2):137-45.

ABEL e AA, *Gain of chromosome arm 17q is associated with unfavourable prognosis in neuroblastoma, but does not involve mutations in the somatostatin receptor 2(SSTR2) gene at 17q24*, Br J Cancer. 1999 Dec; 81(8): 1402-9.

ACHERMANN e AA, *The relative roles of continuous growth hormone-releasing hormone (GHRH(1-29)NH₂) and intermittent somatostatin(1-14)(SS) in growth hormone (GH) pulse generation: studies in normal and post cranial irradiated individuals*, Clin Endocrinol (Oxf). 1999 Nov; 51(5): 575-85.

ADAMS e AA, *Metabolic (PET) and receptor (SPET) imaging of well- and less well-differentiated tumours: comparison with the expression of the Ki-67 antigen*, Nucl Med Commun. 1998 Jul; 19(7): 641-7.

AFARGAN e AA, *Un nuovo analogo della somatostatina a lunga azione con selettività neuroendocrina: potente soppressione dell'ormone della crescita ma non dell'insulina*, Endocrinology 2001 Jan;142(1):477-86.

AGUAYO e AA, *Trattamento non chirurgico del carcinoma epatocellulare*, Semin Oncol 28(5):503-13. Ottobre 2001.

ALBERINI e AA, *Somatostatin receptor in breast cancer and axillary nodes: study with scintigraphy, histopathology and receptor autoradiography*, Breast Cancer Res Treat. 2000 May;61(1):21-32.

ALBERS e AA, *Somatostatin receptor gene expression in neuroblastoma*, Regul Pept. 2000 Mar 17;88(1-3):61-73.

ALBERS, *Clinical use of somatostatin analogues in paediatric oncology*, Digestion, 1996;57 Suppl 1:38-41.

ALBERT e AA, *Sintesi diretta di [DOTA-DPhe¹]-octreotide e [DOTA-DPhe¹,Tyr³]-octreotide (SMT487): due coniugati per il trasporto sistemico di nuclidi radioterapeutici ai tumori umani positivi al recettore della somatostatina*, Bioorg Med Chem Lett 8(10):1207-10.

- ALBINI e AA, *La somatostatina controlla la crescita del sarcoma di Kaposi mediante inibizione dell'angiogenesi*, *Faseb J* 13(6):647-55. 1999.
- AL-SEBEIH e AA, *Chilotorace bilaterale in seguito a dissezione del collo: un nuovo metodo di trattamento*, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001 Apr;110(4):381-4.
- AMARTEY e AA, *Synthesis and preliminary evaluation of Tc-99m-labeled somatostatin analog (RC-160) using "3+1" mixed ligand approach*, *Nucl Med Biol.* 2001 Apr;28(3):225-33.
- ANDERSEN e AA, *In vivo secretory potential and the effect of combination therapy with octreotide and cabergoline in patients with clinically non-functioning pituitary adenomas*, *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Jan;54(1):23-30.
- ANDERSON e AA, *⁶⁴Cu-TETA-octreotide as a PET imaging agent for patients with neuroendocrine tumors*, *J Nucl Med.* 2001 Feb;42(2):213-21.
- ANGELLOZ e AA, *Recombinant human insuline-like growth factor (IGF) binding protein-3 stimulates prostate carcinoma cell proliferation via an IGF-dependent mechanism. Role of serine proteases*, *Growth Regul.* 1996 Sep;6(3):130-6.
- ANJIKI e KADOTA, *Carcinoma timico con differenziazione neuroendocrina in un vitello*, *J Vet Med Sci* 61(7):853-5. Luglio 1999.
- ANTHONY e AA, *L'indio-111-pentetreotide prolunga la sopravvivenza nelle malignità gastroenteropancreatiche*, *Semin Nucl Med* 32(2):123-32 Aprile 2002.
- ANTHONY e AA, *Somatostatin receptor imaging: predictive and prognostic considerations*, *Digestion.* 1996;57 Suppl 1:50-3.
- ANTHONY, *Long-acting formulations of somatostatin analogues*, *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999 Oct;31 Suppl 2:S216-8.
- APARICIO e AA, *Attività antitumorale degli analoghi della somatostatina nei tumori neuroendocrini metastatici progressivi*, *Eur J Cancer* 2001 May;37(8):1014-9.
- ARDJOMAND e AA, *Expression of somatostatin receptors in uveal melanomas*, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 Mar;44(3):980-7.
- ARSLAN e AA, *Comparison of In-111 octreotide and Tc-99m (V) DMSA scintigraphy in the detection of medullary thyroid tumor foci in patients with elevated levels of tumor markers after surgery*, *Clin Nucl Med.* 2001 Aug;26(8):683-8.
- ARTEAGA DE NURPHY e AA, *Uptake of (188)Re-beta-naphthyl-peptide in cervical carcinoma tumours in athymic mice*, *Nucl Med Biol.* 2001 Apr; 28(3):319-26.
- ATTANASIO e AA, *GH/IGF-I normalization and tumor shrinkage during long-term treatment of acromegaly by lanreotide*, *J Endocrinol Invest.* 2001 Apr;24(4):209-16.

- AUERNHAMMER e AA, [*Primary hyperparathyroidism, adrenal tumors and neuroendocrine tumors of the pancreas - clinical diagnosis and imaging requirements*] *Radiologe*. 2003 Apr;43(4):265-74. German.
- AZIMUDDIN e CHAMBERLAIN, *Il trattamento chirurgico dei tumori neuroendocrini del pancreas*, *Surg Clin North Am* 2001 Jun;81(3):511-25.
- BAJETTA e AA, *Sperimentazione prospettica multicentrica randomizzata per stabilire se l'octreotide pamoate con rilascio a lunga azione più tamoxifen può essere la terapia di prima linea nel carcinoma del seno*, *Cancer* 94(2):299-304 15 gennaio 2002.
- BALLARE e AA, *Mutation of somatostatin receptor type 5 in an acromegalic patient resistant to somatostatin analog treatment*, *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Aug;86(8):3809-14.
- BANZO e AA, [*Somatostatin receptor scintigraphy. When should a spect study be performed?*], *Rev Esp Med Nucl*. 2003 Mar-Apr; 22(2):68-75. Spanish.
- BANZO e AA, *Prova di una perdita selettiva di sottotipo di recettore della somatostatina nei tumori delle cellule germinali maschili di tipo seminoma*, *Carcinogenesis* 21(4):805-10. Aprile 2000.
- BECKER e AA, *Receptor-targeted optical imaging of tumors with near-infrared fluorescent ligands*, *Nat Biotechnol*. 2001 Apr;19(4):327-31.
- BEHR e AA, *Immagine dei tumori con radioleganti al peptide*, *J Nucl Med Allied Sci* 2001 Jun; 45(2):189-200.
- BEHR e BEHE, *Peptidi mirati ai recettori della Colecistochinina-B/Gastrina per la stadiazione e la terapia del cancro midollare della tiroide e altre malignità che esprimono i recettori della colecistochinina-B*, *Semin Nucl Med* 32(2):97-109. Aprile 2002.
- BELLO e AA, *Scintigrafia con ¹¹¹In-octreotide in un caso di gastrinoma epatico primario*, *Rev Esp Med Nucl* 2001 Aug;20(5):381-5.
- BENJEGARD e AA, *Individuazione intraoperatoria dei tumori con ¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-octreotide e un rilevatore di scintillazione*, *Eur J Nucl Med* 2001 Oct;28(10):1456-62.
- BENLOT e AA, *Somatostatin and growth hormone-releasing hormone in normal and tumoral human breast tissue: endogenous content, in vitro pulsatile release, and regulation*, *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Feb;82(2):690-6.
- BEN-SHLOMO e MELMED, *Clinical review 154: The role of pharmacotherapy in perioperative management of patients with acromegaly*, *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar;88(3):963-8.
- BERNHARDT e AA, *Biocinetica dell'¹¹¹In-DTPA-D-Phe(1)-octreotide in topi nudi trapiantati con un tumore carcinoide umano*, *Nucl Med Biol* 2001 Jan;28(1):67-73.
- BERNHARDT e AA, *Dosimetric comparison of radionuclides for therapy of somatostatin receptor-expressing tumors*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Oct 1;51(2):514-24.

BERNSTEIN e AA, *Cinetica degli aminoacidi, del glucosio e dei lipidi dopo resezione palliativa in un paziente con glucagonoma*, Metabolism 2001 Jun;50(6):720-2.

BERRUTI e AA., *Effetti dell'analogo della somatostatina lanreotide sui livelli circolanti di Chromogranin-A, antigene specifico della prostata e fattore-1 di crescita simile all'insulina nei pazienti con cancro alla prostata avanzato*, Prostate 2001 May 15; 47(3):205-11.

BLOOM, *New type of granular cell in islets of Langerhans of man*, Anat Rec 1931; 49: 363-371.

BOCCARDO e AA, *Management of breast cancer: is there a role for somatostatin and its analogs?*, Chemotherapy. 2001;47 Suppl 2:62-77.

BODEI e AA., *Receptor-mediated radionuclide therapy with (90)Y-DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study*, Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Feb;30(2):207-16.

BOMANJI e AA, *Immagini funzionali come aiuto nei paragliomi metastatici*, Br J Radiol 2001 Mar; 74(879):266-9.

BOMBARDIERI e AA, *Positron emission tomography (PET) and other nuclear medicine modalities in staging gastrointestinal cancer*, Semin Surg Oncol. 2001 Mar;20(2):134-46.

BONTENBAL e AA, *Fattibilità, effetti antitumorali ed endocrini di una terapia endocrina tripla con tamoxifen, un analogo della somatostatina e un'antiprolattina nel cancro al seno metastatico post menopausa: uno studio randomizzato con controllo a lungo termine*, Br J Cancer 77(1):115-22. 1998.

BORDI e AA, *La mucosa antrale come nuova sede di tumori endocrini nella neoplasia endocrina multipla di tipo 1 e nella sindrome Zollinger- Eleison*, J Clin Endocrinol Metab 2001 May; 86(5):2236-42.

BORGSTROM e AA, *The somatostatin analogue octreotide inhibits neuroblastoma growth in vivo*, Pediatr Res. 1999 Sep;46(3):328-32.

BOROS e AA, *Inibizione dei percorsi del fosfato pentosio non ossidativi mediante somatostatina: un possibile meccanismo d'azione antitumorale*, Med. Hypotheses, 1998.

BOUBAKER e BISCHOF DELALOYE, *Nuclear medicine procedures and neuroblastoma in childhood. Their value in the diagnosis, staging and assessment of response to therapy*, Q J Nucl Med. 2003 Mar;47(1):31-40.

BOUSQUET e AA, *Antiproliferative effect of somatostatin and analogs*, Chemotherapy. 2001;47 Suppl 2:30-9., 2001.

BRAZEPAU e AA, *The use of mass spectrometry in deducing the sequence of somatostatin--a hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of growth hormone*, Biochem Biophys Res Commun. 1973 Jan 4;50(1):127-33.

- BREEMAN e AA, *Anti-tumor effect and increased survival after treatment with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in a rat liver micrometastases model*, Int J Cancer. 2003 Apr 10;104(3):376-9.
- BREEMAN e AA, *Scintigrafia del recettore della somatostatina con [111In-DTPA0]RC-160 negli esseri umani: un confronto con [111In-DTPA0] octreotide*, Eur J Nucl Med 25(2):182-6. Febbraio 1998.
- BRELJE e AA, *Metodo immunoistochimico per monitorare l'attivazione, indotta dalla prolattina, del percorso JAK2/STAT5 nelle isole pancreatiche di Langerhaus*, J Histochem Cytochem 50(3):365-83 Marzo 2002.
- BRENTJENS e SALTZ, *Tumori delle cellule isola del pancreas: la prospettiva medica degli oncologi*, Surg Clin North Am 2001 Jun;81(3):527-42.
- BREVINI e AA, *Somatostatin up-regulates topoisomerase II alpha expression and affects LNCaP cell cycle*, Mol Cell Endocrinol. 2001 May 15;176(1-2):103-10.
- BRUNAUD e AA, *Valutazione dell'efficacia della somatostatina e dell'octreotide nel trattamento delle fistole pancreatiche esterne*, Ann Chir 126(1):34-41 Febbraio 2001.
- BRZOWSKI e AA, *Triple eradication therapy counteracts functional impairment associated with Helicobacter pylori infection in Mongolian gerbils*, J Physiol Pharmacol. 2003 Mar;54(1):33-51.
- BUCHFELDER e AA, *Clinical correlates in acromegalic patients with pituitary tumors expressing GSP oncogenes*, Pituitary. 1999 May;1(3-4):181-5.
- BUGAJ e AA, *Novel fluorescent contrast agents for optical imaging of in vivo tumors based on a receptor-targeted dye-peptide conjugate platform*, J Biomed Opt. 2001 Apr;6(2):122-33.
- BUGAJ e AA, *Radiotherapeutic efficacy of (153)Sm-CMDTPA-Tyr(3)-octreotate in tumor-bearing rats*, Nucl Med Biol. 2001 Apr;28(3):327-34.
- BURCH e AA, *Valutazione di fase III dell'octreotide rispetto alla chemioterapia con 5-fluorouracil più leucovorin in un cancro esocrino pancreatico avanzato: uno studio del North Central Cancer Treatment Group*, Clin Cancer Res 6(9):3486-92. Settembre 2000.
- BURGESS e AA, *L'octreotide migliora gli indici biochimici, radiologici e sintomatici della neoplasia gastroenteropancreatica nei pazienti con neoplasia endocrina multipla di tipo 1 (MEN-1). Implicazioni per un modello integrato di tumorigenesi di MEN-1*, Cancer 86(10):2154-9. 15 novembre 1999.
- BURGHARDT e AA, *L'effetto inibitorio di un analogo a lunga azione della somatostatina sulla proliferazione, stimolata da EGF, delle cellule Capan-2*, J. Physiol Paris, 2000.
- BURT e HO, *Comparison of efficacy and tolerability of somatostatin analogs and other therapies for acromegaly*, Endocrine, 2003 Apr;20(3):299-306.

BUSCOMBE e AA, *Long-term efficacy of high-activity ¹¹¹In-pentetreotide therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors*, J Nucl Med. 2003 Jan;44(1):1-6.

CARAMIA e AA, *The ultrastructural basis for the identification of cell types in the pancreatic islets. I. Guinea pig*, Z Zellforsch Mikrosk Anat. 1965 Aug 5;67(4):533-46.

CARLESS e AA, *Association analysis of somatostatin receptor (SSTR1 and SSTR2) polymorphisms in breast cancer and solar keratosis*, Cancer Lett. 2001 May 26;166(2):193-7.

CARON e AA, *Efficacy of the long-acting octreotide formulation (octreotide-LAR) in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenomas*, J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jun;86(6):2849-53.

CASCINU e AA, *Cancro gastrointestinale refrattario alla chemioterapia: un ruolo per l'octreotide?*, Chemotherapy 2001;47 Suppl 2:127-33.

CASCINU e AA, *Inhibition of tumor cell kinetics and serum insulin growth factor I levels by octreotide in colorectal cancer patients*, Gastroenterology. 1997 Sep;113(3):767-72.

CASCINU e AA, *Inibizione del fattore di crescita vascolare ed endoteliale mediante octreotide in pazienti con cancro colonrettale*, Cancer Invest 2001;19(1):8-12.

CASIBANG e AA, *Prostaglandin E2 and vasoactive intestinal peptide increase vascular endothelial cell growth factor mRNAs in lung cancer cells*, Lung Cancer. 2001 Feb-Mar;31(2-3):203-12.

CATS e AA, *Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly*, Cancer Res. 1996 Feb 1;56(3):523-6.

CATTANEO e AA, *A somatostatin analogue inhibits MAP kinase activation and cell proliferation in human neuroblastoma and in human small cell lung carcinoma cell lines*, FEBS Lett. 1996 Nov 18;397(2-3):164-8.

CATTANEO e AA, *Somatostatin inhibits PDGF-stimulated Ras activation in human neuroblastoma cells*, FEBS Lett. 1999 Oct 1;459(1):64-8.

CATTANEO e AA, *Stimolazione selettiva dei sottotipi di recettori della somatostatina: diversi effetti sul percorso di chinasi di Ras/MAP e sulla proliferazione cellulare nelle cellule di neuroblastoma umano*, FEBS Lett 481(3):271-6. 22 settembre 2000.

CERVIA e AA, *Biological activity of somatostatin receptors in GC rat tumour somatotrophs: evidence with sst(1)-sst(5) receptor-selective nonpeptidyl agonists*, Neuropharmacology. 2003 Apr;44(5):672-85.

CHAMPIER e AA, *Differential somatostatin receptor subtype expression in human normal pineal gland and pineal parenchymal tumors*, Cell Mol Neurobiol. 2003 Feb;23(1):101-13.

CHARLAND e AA, *Somatostatin inhibits Akt phosphorylation and cell cycle entry, but not p42/p44 mitogen-activated protein (MAP) kinase activation in normal and tumoral pancreatic acinar cells*, Endocrinology 2001 Jan; 142(1):121-8.

CHASTAIN, *La sindrome glucagonoma: le sue caratteristiche e una discussione delle nuove prospettive*, Am J Med Sci 2001 May; 321(5):306-20

CHATZISTAMOU e AA, *Antagonists of growth hormone-releasing hormone and somatostatin analog RC-160 inhibit the growth of the OV-1063 human epithelial ovarian cancer cell line xenografted into nude mice*, J Clin Endocrinol Metab. 2001 May;86(5):2144-52.

CHATZISTAMOU e AA, *Visualizzazione e localizzazione degli insulinomi pancreatici*, Clin Imaging 2001 Jul-Aug;25(4):275-83.

CHAUDHURI e AA, *A noninvasive reporter system to image adenoviral-mediated gene transfer to ovarian cancer xenografts*, Gynecol Oncol. 2001 Nov;83(2):432-8.

CHEN e AA, *Meccanismo antineoplastico dell'azione dell'octreotide nell'epatoma umano*, Chin Med J (Engl) 114(11):1167-70 Chin Med J gl"114:1167-70.2001.

CHINOL e AA, *Radioterapia, mediata dal recettore, con Y-DOTA-Dphe-Tyr-octreotide: l'esperienza dell'Istituto Europeo del Gruppo di Oncologia*, Semin Nucl Med 32(2):141-7. Aprile 2002.

CIOTTA e AA, *Effetti endocrini e metabolici dei sensibilizzatori dell'insulina nel trattamento di pazienti con sindrome ovarica policistica e iperinsulinemia*, Gynecol Obstet Invest 2001;51(1):44-50.

CIRILLO e AA, *Octreotide in the treatment of advanced pancreatic tumor. Preliminary study*, Minerva Chir. 1998 Dec;53(12):979-85.

CIRILLO e AA, *Tumore delle cellule Merkel. Un caso trattato con octreotide*, Minerva Chir 52(11):1359-65. Novembre 1997.

COLAO e AA, *Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly*, J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jun;86(6):2779-86.

COLAO e AA, *Somatostatin analogs in treatment of non-growth hormone-secreting pituitary adenomas*, Endocrine. 2003 Apr;20(3):279-84.

COLTMAN e ANDERSEN, Molecular Neurobiology: 1995, 10, 19.

CONNOLLY e AA, *Trattamento chirurgico del carcinoma cardiaco del lato sinistro*, Circulation 2001 Sep 18;104(12 Suppl 1):I36-40.

CONNOR e AA, *Neuropeptide Y Y2 receptor and somatostatin sst2 receptor coupling to mobilization of intracellular calcium in SH-SY5Y human neuroblastoma cells*, Br J Pharmacol. 1997 Feb;120(3):455-63.

CONZEMIUS e AA, *Effetti del trattamento con l'ormone della crescita e la somatostatina sull'efficacia della diammina [1,1-ciclobutano dicarbossilato (2-)-0,0']-(SP-4-2) in topi atimici con osteosarcoma*, Am J Vet Res 61(6):646-50. Giugno 2000.

- CORBETTA e AA, *Somatostatin receptor subtype 2 and 5 in human GH-secreting pituitary adenomas: analysis of gene sequence and mRNA expression*, Eur J Clin Invest. 2001 Mar;31(3):208-14.
- CORLETO e AA, *Tumori neuroendocrini del tratto digestivo: diagnosi e trattamento in Italia*, Dig Liver Dis 2001 Apr;33(3):217-21, Sezione degli Studi di Oncologia della Società Italiana di Gastroenterologia (SIGE).
- CORSARO e AA, *Controllo somatostatinergico della crescita del sarcoma di Kaposi attraverso l'inibizione dell'angiogenesi*, Minerva Endocrinol 26 "4":273-6.
- CORTES e AA, *Metastasi dell'osso da gastrinoma senza coinvolgimento epatico. Utilità della scintigrafia con ¹¹¹In-pentetreotide*, Rev Esp Med Nucl 2001 Feb;20(1):23-6.
- COX e AA, *Espressione costitutiva del recettore del neuropeptide Y Y(4) nelle linee di cellule di adenocarcinoma umano del colon*, Br J Pharmacol 2001 Jan;132(1):345-53.
- CULLER, *Lanreotide and beyond: extending the therapeutic horizons*, Hosp Med. 1999 Oct;60(10):714-7.
- DAMGE e AA, *Effect of the gastrin-releasing peptide antagonist BIM 26226 and lanreotide on an acinar pancreatic carcinoma*, Eur J Pharmacol. 1998 Apr 17;347(1):77-86.
- DANIKAS e AA, *Metastasi testicolari di carcinoma ileale: dati di un caso*, Dis Colon Rectum 2001 Sep;44(9):1365-6.
- DANILA e AA, *Gli analoghi specifici dei recettori della somatostatina: effetti sulla proliferazione delle cellule e sulla secrezione dell'ormone della crescita nei tumori umani somatotropi*, J Clin Endocrinol Metab 2001 Jul;86(7):2976-81.
- DANOFF e KLEINBERG, *Somatostatin analogs as primary medical therapy for acromegaly*, Endocrine. 2003 Apr;20(3):291-8.
- DASGUPTA e AA, *La lipofilizzazione dell'analogo della somatostatina RC-160 con acidi grassi a catena lunga migliora la sua attività anti-proliferativa sulle cellule di carcinoma orale umano in vitro*, Life Sci 66(17):1557-70. Marzo 2000.
- DAVIES e AA, *Therapeutic potential of octreotide in the treatment of liver metastases*, Anticancer Drugs. 1996 Jan;7 Suppl 1:23-31. Review.
- DAVIS e AA, *Pituitary tumour therapy: using the biology*, J Neuroendocrinol. 2002 Dec;14(12):1p following 978.
- DAVIS e AA, *Tumori pituitary*, Reproduction 2001 Mar;121(3):363-71.
- DE HERDER e LAMBERTS, *Somatostatin and somatostatin analogues: diagnostic and therapeutic uses*, Curr Opin Oncol. 2002 Jan;14(1):53-7. Review.

DE JONG e AA, *[177Lu-DOTA(0),Tyr3] octreotate for somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy*, Int J Cancer. 2001 Jun 1;92(5):628-33.

DE JONG e AA, *Radiolabelled peptides for tumour therapy: current status and future directions Plenary lecture at the EANM 2002*, Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Mar;30(3):463-9.

DE MENIS e AA, *Adenomi pituitari nei bambini e negli adolescenti. Analisi cliniche di 10 casi*, J Endocrinol Invest 2001 Feb;24(2):92-7.

DEAN, *Gli effetti palliativi dell'octreotide nei pazienti con cancro*, Chemotherapy 2001; 47 Supp 2:54-61.

DEBRAY e AA, *Visualizzazione delle metastasi dei tumori neuroendocrini del pancreas*, Br J Radiol 2001 Nov; 74(887):1065-70.

DENZLER e AA, *Expression of somatostatin receptors in peritumoral veins of human tumors*, Cancer. 1999 Jan 1;85(1):188-98.

DESAI e AA, *I livelli di pancreastatina nel siero predicono la risposta alla chemioembolizzazione dell'arteria epatica e alla terapia con l'analogo della somatostatina nei tumori neuroendocrini metastatici*, Regul Pept 2001 Jan 12;96(3):113-7.

DI LEO e AA, *A dose-finding study of lanreotide (a somatostatin analog) in patients with colorectal carcinoma*, Cancer. 1996 Jul 1;78(1):35-42.

DIACONU e AA, *Apoptosis is induced in both drug-sensitive and multidrug-resistant hepatoma cells by somatostatin analogue TT-232*, Br J Cancer. 1999 Jun;80(8):1197-203.

DOLAN e AA, *Treatment of metastatic breast cancer with somatostatin analogues--a meta-analysis*, Ann Surg Oncol. 2001 Apr;8(3):227-33.

DOUZIECH e AA, *Inhibitory and stimulatory effects of somatostatin on two human pancreatic cancer cell lines: a primary role for tyrosine phosphatase SHP-1*, Endocrinology. 1999 Feb;140(2):765-77.

DUET e AA, *[Scintigraphy by l'Octreoscan in the management of head and neck paragangliomas]*, Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 2002 Dec;119(6):315-21. French.

DUET e AA, *La scintigrafia del recettore della somatostatina negli adenomi pituitari: un indice di densità del recettore della somatostatina può predire l'efficacia ormonale e tumorale dell'octreotide in vivo*, J Nucl Med 40(8):1252-6. Agosto 1999.

DURDEN e AA, *Studio d'individuazione della dose di lanreotide (un analogo della somatostatina) in pazienti con carcinoma coloretale*, Int J Dermatol 35(1):39-41. Gennaio 1996.

DUTOUR e AA, *Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors*, Int J Cancer. 1998 May 29;76(5):620-7.

EDGREN e AA, *La scintigrafia con [111In-DTPA-D-Phe1]-octreotide nel trattamento di pazienti con carcinoma delle cellule renali avanzato*, *Cancer Biother Radiopharm* 14(1):59-64. Febbraio 1999.

EIJCK e AA, *Somatostatin receptors and breast cancer*, *Q J Nucl Med*. 1998 Mar;42(1):18-25.

EL RASSI e AA, *Eritema migratorio necrolitico, primo sintomo di un glucagonoma: trattamento con la somatostatina a lunga azione e resezione chirurgica. Dati di tre casi*, *Eur J Surg Oncol* 24(6):562-7. Dicembre 1998.

ELLIS e HOROVIZ, *Genetic control of programmed cell death in the nematode C. elegans*, *Cell*. 1986 Mar 28;44(6):817-29.

EMERSON e AA, *Tumore maligno delle cellule isola con differenziazione sarcomatosa*, *Mod Pathos* 2001 Nov; 14(11): 1187-91.

EVEN-SAPIR e AA, *The new technology of combined transmission and emission tomography in evaluation of endocrine neoplasms*, *J Nucl Med*. 2001 Jul;42(7):998-1004.

FAROOQI e AA, *Il valore terapeutico della somatostatina e dei suoi analoghi*, *Pituitary* 2(1):79-88. Giugno 1999.

FASSNACHT e AA, *Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman*, *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Sep;55(3):411-5.

FAZENY e AA, *L'octreotide in combinazione con il goserelin nella terapia del cancro pancreatico avanzato: risultati di uno studio pilota*, *J Cancer Res Clin Oncol* 1997;123(1):45-52. 1997.

FEIND e AA, *Influenza, tempo-dipendente, dell'analogo della somatostatina octreotide sulla proliferazione degli astrociti di ratto e delle cellule di glioma*, *Brain Res* 746(1-2):309-13

FERONE e AA, *Farmacoterapia o chirurgia come trattamento primario dell'acromegalia*, *Drugs Aging* 17(2):81-92. Agosto 2000.

FERONE e AA, *I sottotipi di recettori della somatostatina nel timoma umano e l'inibizione della proliferazione cellulare mediante octreotide in vitro*, *J Clin Endocrinol Metab* 85(4):1719-26. Aprile 2000.

FERONE e AA, *Physiological and pathophysiological role of somatostatin receptors in the human thymus*, *Eur J Endocrinol*. 2000 Oct;143 Suppl 1:S27-34.

FERRETTI e AA, *Due adenomi pituitari familiari giganti associati a sovrappeso: caratteristiche cliniche, morfologiche e genetiche*, *Eur J Endocrinol* 2001 Mar; 144(3):227-35

FIEBIGER e AA, *Occurrence of a pulmonary carcinoid following allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia: a case report*, *Ann Hematol*. 2003 Apr 29 [epub ahead of print]

FISCHLER e REINHART, *TSH-secreting pituitary macroadenoma: rapid tumor shrinkage and recovery from hyperthyroidism with octreotide*, J Endocrinol Invest. 1999 Jan;22(1):64-5, Journal of Endocrinological Investigation 22”11””:65-5.1999.

FISHER e AA, *Necrosi grassa con caratteristiche di eritema nodoso in un paziente con carcinoma pancreatico metastatico*, Surgery 120(2):234-40; discussione 240-1. Agosto 1996

FJALLSKOG e AA, *Trattamento con cisplatin ed etoposide in pazienti con tumori neuroendocrini*, Cancer 2001 Sep 1;92(5):1101-7.

FJALLSKOG, *Expression of Somatostatin Receptor Subtypes 1 to 5 in Tumor Tissue and Intratumoral Vessels in Malignant Endocrine Pancreatic Tumors*, Med Oncol. 2003 Feb;20(1):59-68.

FLETCHER e AA, *Stato attuale dei recettori della somatostatina nei melanomi maligni*, Yale J Biol Med 70(5-6):561-3. Settembre-dicembre 1997.

FLEURY e AA, *Tumori del pancreas con secrezione di calcitonina: 6 casi*, Pancreas 16(4):545-50. Maggio 1998.

FLORIO e AA, *La somatostatina ed il suo analogo lanreotide inibiscono la proliferazione delle cellule d'adenoma pituitario umano non funzionante disperse in vitro*, Eur J Endocrinol 141(4):396-408. Ottobre 1999.

FLORIO e AA, *Somatostatin inhibits tumor angiogenesis and growth via somatostatin receptor-3-mediated regulation of endothelial nitric oxide synthase and mitogen-activated protein kinase activities*, Endocrinology. 2003 Apr;144(4):1574-84.

FORSSELL-ARONSSON e AA, *Il legame dell'111In-DTPA-D-Phe1-octreotide e i sottotipi di recettori della somatostatina nei tumori della tiroide*, J Nucl Med 41(4):636-42. Aprile 2000.

FRIEDBERG e AA, *Un assorbimento dall'analogo radioattivo della somatostatina è individuabile in pazienti con fuochi metastatici di sarcoma*, Cancer 86(8):1621-7. 15 ottobre 1999.

FROIDEVAUX e AA, *A microplate binding assay for the somatostatin type-2 receptor (SSTR2)*, J Recept Signal Transduct Res. 1999 Jan-Jul;19(1-4):167-80.

FROIDEVAUX e AA, *Differential regulation of somatostatin receptor type 2 (sst 2) expression in AR4-2J tumor cells implanted into mice during octreotide treatment*, Cancer Res. 1999 Aug 1;59(15):3652-7.

FROIDEVAUX e AA, *Neuroendocrine tumor targeting: study of novel gallium-labeled somatostatin radiopeptides in a rat pancreatic tumor model*, Int J Cancer. 2002 Apr 20;98(6):930-7.

FRUHWALD e AA, *High expression of somatostatin receptor subtype 2 (sst2) in medulloblastoma: implications for diagnosis and therapy*, Pediatr Res. 1999 May;45(5 Pt 1):697-708.

FUSELIER e AA, *An adjustable release rate linking strategy for cytotoxin-Peptide conjugates*, Bioorg Med Chem Lett. 2003 Mar 10;13(5):799-803.

GABRIEL e AA, *An Inpatient Comparison of (99m)Tc-EDDA/HYNIC-TOC with (111)In-DTPA-Octreotide for Diagnosis of Somatostatin Receptor-Expressing Tumors*, J Nucl Med. 2003 May;44(5):708-16.

GARCIA GALAN e AA, *Octreotide e il tumore del glomo con secrezione di serotonina*, Rev Esp Anestesiol Reanim 46(5):219-22. Maggio 1999.

GARCIA VICENTE e AA, *Carcinoma delle cellule Merkel. Utilità della scintigrafia con 111In-DTPA-pentetreotide*, Rev Esp Med Nucl 18(4):287-91. Agosto 1999.

GARCIA VICENTE e AA, *Estensioneuroblastoma olfattorio: espressione scintigrafica dei recettori della somatostatina*, Rev Esp Med Nucl 18(5):367-70. Ottobre 1999.

GARCIA-FERNANDEZ e AA, *Low expression of Galpha protein subunits in human prostate cancer*, J Urol. 2001 Dec;166(6):2512-7.

GARIN e AA, *Uso della scintigrafia del recettore della somatostatina con aindio-111 pentetreotide per individuare il carcinoma della tiroide ricorrente i pazienti con captazione di iodio individuabile*, Eur J Nucl Med 25(7):687-94. Luglio 1998.

GARLAND e AA, *Sandostatin LAR (long-acting octreotide acetate) for malignant carcinoid syndrome: a 3-year experience*, Aliment Pharmacol Ther. 2003 Feb;17(3):437-44.

generale del cap Somatostatina

GEORGII-HEMING e AA, *L'analogo della somatostatina octreotide inibisce la crescita delle linee di cellule di mieloma multiplo umano interleukin-6 dipendenti e IL-indipendenti*, Blood 93(5):1724-3, 1999.

GIANNAKENAS e AA, *Visualizzazione scintigrafica dei tumori sarcomatosi con [(111)In-DTPA-phe-1]-octreotide*, Oncology 58(1):18-24. 2000.

GIANNETTI e AA, *Somatostatin analog SMS 201995 inhibits proliferation in human leukemia T-cell line: relevance of the adenylyl cyclase stimulation*, J Cell Biochem. 2000 Jun 12;78(4):666-73.

GIBRIL e AA, *Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1*, J Clin Endocrinol Metab. 2003 Mar;88(3):1066-81.

GIUSTINA e AA, *Inhibitory effects of galanin on growth hormone (GH) release in cultured GH-secreting adenoma cells: comparative study with octreotide, GH-releasing hormone, and thyrotropin-releasing hormone*, Metabolism. 1997 Apr;46(4):425-30.

GIUSTOZZI e AA, *Effetto dell'octreotide sulle metastasi di cancro coloretale umano: un modello sperimentale in topi atimici*, Chir Ital 51(3):235-40. Maggio - giugno 1999.

GLASSMEIER e AA, *Inibizione dei canali di calcio di tipo L mediante octreotide in cellule tumorali neuroendocrine isolate dell'intestino*, Biochem Biophys Res Commun 250(2):511-5. 18 settembre 1998.

GLOS e AA, *Caratterizzazione della regione del promotore 5'-flanking del gene del sottotipo 3 del recettore della somatostatina nel ratto*, FEBS Lett 440(1-2):33-7.27 novembre 1998.

GONZALEZ e AA, *L'octreotide cronico sottocute diminuisce la perdita di sangue gastrointestinale nella sindrome di nevo blu bolloso di gomma*, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001 Aug;33(2):183-8.

GONZALEZ-BARCENA e AA, *Response of patients with advanced prostatic cancer to administration of somatostatin analog RC-160 (vapreotide) at the time of relapse*, Prostate. 2003 Aug 1;56(3):183-91.

GORGES e AA, *Analoghi della somatostatina radionuclide-marcati per scopi terapeutici e diagnostici nel cancro non midollare della tiroide*, Thyroid 2001 Jul;11(7):647-59.

GORGES e AA, *[Somatostatin receptor status in non-medullary thyroid carcinoma]*, Nuklearmedizin. 1999;38(1):15-23. German.

GRUNER e AA, *Sugar Amino Acid Containing Somatostatin Analogues that Induce Apoptosis in Both Drug-Sensitive and Multidrug-Resistant Tumor Cells*, Org Lett. 2001 Nov 15;3(23):3723-3725.

GRUSZKA e AA, *Azione antitumorale dell'octreotide e della bromocriptina sul prolattinoma sperimentale di ratto: effetti antiproliferativo e proapoptotico*, Neuroendocrinol Lett 22(5):343-8. Ottobre 2001.

GUALDI e AA, *Visualizzazione dei tumori neuroendocrini*, Clin Ter 2001 Mar-Apr;152(2):107-21.

GUILLERMET e AA, *Somatostatin receptor subtype 2 sensitizes human pancreatic cancer cells to death ligand-induced apoptosis*, Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Jan 7;100(1):155-60.

GULEC e AA, *Effetti antitumorali e angiogeni della radiazione in sito del recettore radiomercato della somatostatina con (111)In-DTPA-JIC 2DL*, J Surg Res 2001 May 15; 97(2):131-7

GUO e AA, *Somatostatinoma duodenale dell'ampolla di Vater diagnosticata mediante biopsia endoscopica ad aspirazione con ago fine: dati di un caso*, Acta Cytol 2001 Jul-Aug;45(4):622-6.

GUO e AA, *Thrombospondin-1 favorisce l'adesione mediata dall'integrin di alfa3beta1, la crescita simile all'assone e inibisce la proliferazione delle cellule di carcinoma polmonare delle piccole cellule*, Cancer Res 60(2):457-66.15 gennaio 2000.

GUYOTAT e AA, *Espressione differenziale dei recettori della somatostatina nei medulloblastomi*, J Neurooncol 2001 Jan;51(2):93-103

GUYOTAT e AA, *Presenza differenziale dei recettori della somatostatina nell'ependimoma: implicazione per la diagnosi*, BAInt J Cancer 95(3):144-51.20 maggio 2001.

HALLSTROM e AA, *Role of the pituitary in tumor promotion with ethinyl estradiol in rat liver*, Hepatology. 1996 Oct;24(4):849-54.

- HALMOS e AA, *Absence of binding of targeted analogs of somatostatin carrying cytotoxic radicals or radionuclides to growth hormone secretagogue receptors on human myocardium*, Life Sci. 2003 Apr 25;72(23):2669-74.
- HALMOS e AA, *Human ovarian cancers express somatostatin receptors*, J Clin Endocrinol Metab. 2000 Oct;85(10):3509-12.
- HALMOS, SCHALLY e AA, *High expression of somatostatin receptors and messenger ribonucleic acid for its receptor subtypes in organ-confined and locally advanced human prostate cancers*, J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jul;85(7):2564-71.
- HANNON e AA, *Lack of evidence for cross-competition between vasoactive intestinal peptide and somatostatin at their respective receptors*, Eur J Pharmacol. 2001 Aug 31;426(3):165-73.
- HASHEMI e AA, *111In-labelled octreotide binding by the somatostatin receptor subtype 2 in neuroendocrine tumours*, Br J Surg. 2003 May;90(5):549-54.
- HASHEMI e AA, *SSR2(a) receptor expression and adrenergic/cholinergic characteristics in differentiated SH-SY5Y cells*, Neurochem Res. 2003 Apr;28(3-4):449-60.
- HASLINGHUIS e AA, *Prova di una reazione incrociata, anche nella linea di cellule di cancro al seno T47D, degli oppioidi, che agiscono-mu/micron, con il tipo-II dei recettori della somatostatina*, Eur J Pharmacol 310(2-3):217-23 29 Agosto 1996
- HATZOGLU e AA, *Antiproliferative and receptor binding properties of alpha- and beta-casomorphins in the T47D human breast cancer cell line*, Eur J Pharmacol. 1996 Aug 29;310(2-3):217-23.
- HAUGEN e LIN, *Visualizzazione all'isotopo per il cancro metastatico della tiroide*, Endocrinol Metab Clin North Am 2001 Jun;30(2):469-92.
- HELD-FEINDT e AA, *Analisi molecolare del sottotipo 2 di recettore della somatostatina nelle cellule di glioma umano*, Brain Res Mol Brain Res 64(1):101-7.22 gennaio 1999.
- HELD-FEINDT e AA, *I recettori della somatostatina nei gliomi*, J Physiol Paris 94(3-4):251-8.Maggio-agosto 2000.
- HELD-FEINDT e AA, *Influence of the somatostatin receptor sst2 on growth factor signal cascades in human glioma cells*, Brain Res Mol Brain Res. 2001 Feb 19;87(1):12-21.
- HELLE e AA, *Octreotide pamoate microincapsulato nel cancro pancreatico e gastrointestinale avanzato: uno studio di fase I*, Br J Cancer 78(1):14-20.
- HELMBOLD e AA, *Carcinoma delle cellule Merkel: una sfida terapeutica e diagnostica*, Chirurg 2001 Apr;72(4):396-401.

HEMMINKI e AA, *Un adenovirus con maggiore infettività media la chemioterapia delle cellule di cancro ovarico e permette la visualizzazione dell'espressione del gene*, Mol Ther 2001 Sep;4(3):223-31.

HENZE e AA, *PET imaging of somatostatin receptors using*, J Nucl Med. 2001 Jul;42(7):1053-6.

HIROTA e AA, *Expression of somatostatin messenger RNA and receptor in cultured brain tumor cells*, Anticancer Res. 1998 Sep-Oct;18(5A):3295-7.

HOEFER e AA, *Valore diagnostico della scintigrafia del recettore della somatostatina con indio-111 pentetreotide nel carcinoma bronchiale delle piccole cellule*, Pneumologie 52(2):106-12. Febbraio 1998.

HOEGERLE e AA, *Tomografia a emissione di positroni 18F-DOPA per l'individuazione dei tumori nei pazienti con ed elevati livelli di calcitonin*, J Nucl Med 2001 Jan; 28(1):64-71

HOEGERLE e AA, *Whole-body 18F dopa PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors*, Radiology. 2001 Aug;220(2):373-80.

HOELTING e AA, *L'analogo della somatostatina, octreotide, inibisce la crescita delle cellule di cancro differenziato della tiroide in vitro, ma non in vivo*, J Clin Endocrinol Metab 81(7):2638-41. Luglio 1996

HOFLAND e AA, *Individuazione immunoistochimica dei sottotipi sst1 e sst2A di recettori della somatostatina nei tumori positivi ai recettori della somatostatina*, J Clin Endocrinol Metab 84(2):775-80. Febbraio 1999.

HOFLAND e AA, *Somatostatin receptor subtype expression in human tumor*, Ann Oncol. 2001;12 Suppl 2:S31-6.

HOFLAND e AA, *Somatostatin receptors and disease: role of receptor subtypes*, Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1996 Jan;10(1):163-76.

HOFLAND e LAMBERTS, *The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance*, Endocr Rev. 2003 Feb;24(1):28-47.

HOFMAN e AA, *Biocinetica e visualizzazione con la PET del recettore della somatostatina con il radioligante (68) Ga-DOTATOC: dati preliminari*, Eur J Nucl Med 28(12):1751-7.

HOFSLI, *La famiglia dei recettori della somatostatina—una finestra contro la nuova diagnosi e terapia del cancro*, Tidsskr Nor Laegeforen 122(5):487-91. 20 febbraio 2002.

HOOG e AA, *Fattore di crescita simile all'insulina nei tumori neuroendocrini. Risultati di ibridazione immunoistochimica, biochimica e in situ*, APMIS 2001 Feb;109(2):127-40

HOSONO, *Localization of small-cell lung cancer xenografts with iodine-125-, indium-111-, and rhenium-188-somatostatin analogs*, Jpn J Cancer Res. 1996 Sep;87(9):995-1000.

- HUANG e OLIFF, Strategie d'individuazione delle sostanze medicinali nella terapia del cancro, *Curr Opin Genet Dev* 2001 Feb;11(1):104-10.
- HUNG e AA, *Zollinger-Ellison Syndrome*, *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2003 Apr;6(2):163-170.
- HUYNH e BEAMER, *Soppressione dell'espressione del gene, di derivazione mammaria, inibitore della crescita, mediante ormone della crescita e fattore I di crescita simile all'insulina*, *Int J Oncol* 13(3):577-82. Settembre 1998.
- INGLE e AA, *A randomized trial of tamoxifen alone or combined with octreotide in the treatment of women with metastatic breast carcinoma*, *Cancer.* 1999 Mar 15;85(6):1284-92.
- INGLE e AA, *L'octreotide come trattamento principale per il cancro al seno metastatico*, *Invest New Drugs* 14(2):235-7. 1996.
- ISHIHARA e AA, *Growth inhibitory effects of somatostatin on human leukemia cell lines mediated by somatostatin receptor subtype 1*, *Peptides.* 1999; 20(3):313-8.
- JAFFRAIN-REA e AA, *Miglioramento visivo durante la terapia con octreotide in un caso di meningioma episellare*, *Clin Neurol Neurosurg* 100(1):40-3. Marzo 1998.
- JAMAR e AA, *86Y-DOTA(0)- d-Phe(1)-Tyr(3)-octreotide (SMT487)-a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003 Apr;30(4):510-8.
- JAN DE BEUR e AA, *Localizzazione dei tumori mesenchimali mediante visualizzazione del recettore*, *Lancet* 359(9308):761-3. 2 marzo 2002.
- JAQUET e AA, *Quantitative and functional expression of somatostatin receptor subtypes in human prolactinomas*, *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Sep;84(9):3268-76.
- JENKINS e AA, *Analoghi della somatostatina in oncologia: uno sguardo al futuro*, *Chemotherapy* 2001;47 Suppl 2:162-96
- JIA e AA, *Octreotide acts as an antitumor angiogenesis compound and suppresses tumor growth in nude mice bearing human hepatocellular carcinoma xenografts*, *J Cancer Res Clin Oncol.* 2003 Jun;129(6):327-34. Epub 2003 Jun 14.
- JORDA e AA, *Low nuclear proliferative activity is associated with nonmetastatic islet cell tumors*, *Arch Pathol Lab Med.* 2003 Feb;127(2):196-9.
- JUNGWIRT e AA, *Inhibition of the growth of Caki-I human renal adenocarcinoma in vivo by luteinizing hormone-releasing hormone antagonist Cetrorelix, somatostatin analog RC-160, and bombesin antagonist RC-3940-II*, *Cancer.* 1998 Mar 1;82(5):909-17.

KAAL e AA, *Ricorrenza ed effetti degli anticorpi dell'octreotide durante trattamento nasale sottocutaneo e intramuscolare a rilascio lento*, Eur J Endocrinol 143(3):353-61. Settembre 2000.

KAHAN e AA, *Inhibition of growth of MX-1, MCF-7-MIII and MDA-MB-231 human breast cancer xenografts after administration of a targeted cytotoxic analog of somatostatin, AN-238*, Int J Cancer. 1999 Aug 12;82(4):592-8.

KALTSAS e AA, *Carcinoid tumours presenting as breast cancer: the utility of radionuclide imaging with ¹²³I-MIBG and ¹¹¹In-DTPA pentetreotide*, Clin Endocrinol (Oxf). 1998 Nov;49(5):685-9.

KALTSAS e AA, *Confronto tra l'analogo della somatostatina e i radionuclidi della meta-iodobenzilguanidina nella diagnosi e localizzazione di tumori neuroendocrini avanzati*, J Clin Endocrinol Metab 2001 Feb;86(2):895-902.

KAPLAN, *Expression of somatostatin receptor subtypes 2 and 4 in human benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer*, J Urol. 2003 Apr;169(4):1621.

KARASAWA e AA, *Somatostatinoma duodenale ed eritrocitosi in un paziente con malattia di Hippel-Lindau di tipo 2A*, Intern Med 2001 Jan;40(1):38-43

KARASAWA e AA, *Un tumore delle cellule isola con rilascio di somatostatina e insulina che ha causato ipoglicemia*, Intern Med 2001 Apr;40(4):324-30.

KATH e HOFFKEN, *Il significato degli analoghi della somatostatina nel trattamento antiproliferativo dei carcinomi*, Recent Results Cancer Res 153:23-43.2000.

KAYA e AA, *Trattamento del colangiocarcinoma che complica la colangite sclerosante primaria: esperienza della clinica Mayo*, Am J Gastroenterol 2001 Apr;96(4):1164-9.

KIARIS e AA, *A targeted cytotoxic somatostatin (SST) analogue, AN-238, inhibits the growth of H-69 small-cell lung carcinoma (SCLC) and H-157 non-SCLC in nude mice*, Eur J Cancer. 2001 Mar;37(5):620-8.

KIARIS, SCHALLY e AA, *Regression of U-87 MG human glioblastomas in nude mice after treatment with a cytotoxic somatostatin analog AN-238*, Clin Cancer Res. 2000 Feb;6(2):709-17.

KIKUTSUJI e AA, *Expression of somatostatin receptor subtypes and growth inhibition in human exocrine pancreatic cancers*, J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2000;7(5):496-503.

KINNEY e AA, *Rischi perianestetici e risultati della chirurgia addominale per tumori carcinoidi metastatici*, Br J Anaesth 2001 Sep;87(3):447-52.

KISHI e AA, *Recent studies on anti-angiogenesis in cancer therapy*, Nippon Rinsho. 2000 Aug;58(8):1747-62. Review. Japanese.

KITAJIMA e AA, *Piccoli tumori endocrini del pancreas non funzionanti: confronto con i tumori cistici solidi*, J Gastroenterol 33(1):129-33. Febbraio 1998.

KLUTMAN e AA, *Somatostatin receptor scintigraphy in postsurgical follow-up examinations of meningioma*, J Nucl Med. 1998 Nov;39(11):1913-7.

KLUTMANN e AA, *Valore clinico della visualizzazione ritardata di 23 ore nella scintigrafia del recettore della somatostatina per i meningiomi*, J Nucl Med 40(8):1246-51. Agosto 1999.

KOGNER e AA, *Somatostatin in neuroblastoma and ganglioneuroma*, Eur J Cancer. 1997 Oct;33(12):2084-9.

KOLBY e AA, *Dosimetric comparison of radionuclides for therapy of somatostatin receptor-expressing tumors*, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Oct 1;51(2):514-24.

KOLBY e AA, *Un carcinoma umano trapiantabile come modello per la captazione del radionuclide mediata dal trasportatore dell'amina e dal recettore della somatostatina*, Am J Pathol 2001 Feb;158(2):745-55.

KOLESNIKOV-GAUTHIER e AA, *Analisi del fattore della serie dinamica (FADS) nella visualizzazione del recettore della somatostatina*, J Nucl Med 40(1):33-9. Gennaio 1999.

KOPPAN e AA, *Targeted cytotoxic analogue of somatostatin AN-238 inhibits growth of androgen-independent Dunning R-3327-AT-1 prostate cancer in rats at nontoxic doses*, Cancer Res. 1998 Sep 15;58(18):4132-7.

KOUROUMANLIS e AA, *Il trattamento del carcinoma epatocellulare con octreotide: uno studio randomizzato controllato*, Gut 42(3):442-7. Marzo 1998.

KOUROUMANLIS, *L'octreotide e il cancro del fegato e dell'albero biliare*, Chemotherapy 2001;47 Suppl 2 :150-61.

KOUTSILIERIS e AA, *Novel concept of antisurvival factor (ASF) therapy produces an objective clinical response in four patients with hormone-refractory prostate cancer: case report*, Prostate. 1999 Mar 1; 38(4): 313-6.

KOUTSILIERIS e AA, *Una terapia combinata di desametasone e analogo della somatostatina reintroduce risposte cliniche obiettive all'analogo LHRH in pazienti con cancro alla prostata refrattario all'ablazione dell'androgeno*, J Clin Endocrinol Metab 86(12):5729-36. Dicembre 2001.

KRAUSZ e AA, *La scintigrafia del recettore della somatostatina nel trattamento dei tumori gastroenteropancreatici*, Am J Gastroenterol 93(1):66-70. Gennaio 1998.

KRAUSZ e AA, *La scintigrafia del recettore della somatostatina per l'individuazione precoce delle metastasi regionali o distanti del carcinoma midollare della tiroide*, Clin Nucl Med 24(4):256-60, 1999.

KREBS e AA, *Regolazione della chemioterapia mirata con l'analogo citotossico dell'ormone che rilascia l'ormone luteinizzante mediante il fattore di crescita epidermica*, Cancer Res 60(15):4194-9. 1 agosto 2000.

KRENNING e AA, *Analoghi radioattivi della somatostatina per la scintigrafia del recettore del peptide e terapia radionuclide*, Ann Oncol;10 Suppl 2:S23-9.1999.

KRENNING e AA, *La scintigrafia e la terapia radionuclide con [acido dietil trimiamine pentacetico indio-111-marcato D-Phe1]-octreotide*, Ital J Gastroenterol Hepatol 31 Suppl 2:S219-23.Ottobre 1999.

KRENNING e AA, *Ruolo della somatostatina radioattiva e dei suoi analoghi nel controllo della crescita del tumore*, Recent Results Cancer Res 153:1-13. 2000.

KREUZER e AA, *Agonist-mediated endocytosis of rat somatostatin receptor subtype 3 involves beta-arrestin and clathrin coated vesicles*, J Neuroendocrinol. 2001 Mar; 13(3):279-87.

KRISCH e AA, *Analisi immunoelettromicroscopica dell'interiorizzazione, indotta dal legante, del sottotipo 2 di recettore della somatostatina nelle cellule in coltura di glioma umano*, J Histochem Cytochem 46(11):1233-42. Novembre 1998.

KUBOTA e AA, *Effector coupling of somatostatin receptor subtypes on human endocrine tumors*, Metabolism. 1996 Aug;45(8 Suppl 1):42-5.

KULAKSIZ e AA, *Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies*, Gut. 2002 Jan;50(1):52-60.

KUN e AA, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85:4:1487-91.2000 Apr.

KWEKKEBOOM e AA, *Somatostatin receptor imaging*, Semin Nucl Med. 2002 Apr;32(2):84-91.

KWEKKEBOOM e AA, *Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate*, Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Mar;30(3):417-22.

LACHOWICZ-OCHEDELSKA e AA, *Effetti della somatostatina e dei suoi analoghi sull'attività di chinasi della tirosina nei tumori dei roditori*, Biol Signals Recept 9(5):255-9. Settembre - ottobre 2000.

LAMARQUE e AA, *[What are the gastric modifications induced by acute and chronic Helicobacter pylori infection?]*, Gastroenterol Clin Biol. 2003 Mar;27(3 Pt 2):391-400. French.

LAMBERTS e AA, *Somatostatin analogs in the diagnosis and treatment of cancer*, Trends Endocrinol Metab. 2002 Dec;13(10):451-7. Review.

LAMSZUS e AA, *Somatostatin and somatostatin receptors in the diagnosis and treatment of gliomas*, J Neurooncol. 1997 Dec;35(3):353-64.

LAU e AA, *Visualizzazione del cancro polmonare non delle piccole cellule con indio-111 pentetreotide*, Clin Nucl Med 25(1):24-8. Gennaio 2000.

LE BIDEAU e AA, *Nuove ed efficienti vie alle biomolecole sostituite con derivati del cyclopentadienyltricarbonylrhenium e del technetium*, Chemistry 2001 Jun 1;7(11):2289-94

- LE DUC-PENNEC e AA, *Octreotide imaging plus bone scintigrams to optimally localize gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*, Clin Nucl Med. 2003 Jan;28(1):5-8.
- LENZI e AA, *Individuazione del cancro al seno primario che si presenta come carcinoma metastatico d'origine primaria sconosciuta mediante scansione con ¹¹¹In-pentetreotide*, JL. Ann Oncol 9(2):213-6. Febbraio 1998.
- LEWIS e AA, *Comparison of four ⁶⁴Cu-labeled somatostatin analogues in vitro and in a tumor-bearing rat model: evaluation of new derivatives for positron emission tomography imaging and targeted radiotherapy*, J Med Chem. 1999 Apr 22;42(8):1341-7.
- LI e AA, *Effects of cytokines on somatostatin in nude mice bearing human renal cell carcinoma*, Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 1997 Jun;35(6):333-5. Chinese.
- LI e AA, *Effetti del peptide intestinale vasoattivo (VIP) e della somatostatina (SST) sulla presenza dei recettori della lipoproteina nelle cellule tumorali A431*, Life Sci 2001 Feb 2; 68(11):1243-57.
- LIDOR e AA, *Combined somatostatin analog and follicle-stimulating hormone for women with polycystic ovary syndrome resistant to conventional treatment*, Gynecol Endocrinol. 1998 Apr;12(2):97-101.
- LIGHTMAN, *Autogel Somatuline: formula di lanreotide a rilascio esteso*, Hosp Med 63(3):162-5. Marzo 2002.
- LIN e AA, *Somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin therapy in the evaluation and treatment of malignant thymoma*, Clin Nucl Med. 1999 Jan;24(1):24-8.
- LINCOLN e AA, *Espressione dei recettori dell'ormone della crescita nel nucleo e nel citoplasma delle cellule normali e neoplastiche*, Histochem Cell Biol, 1998.
- LIPP e AA, *Visualizzazione del linfoma non-Hodgkin mediante scintigrafia del recettore della somatostatina ad alta dose e tomografia ad emissione di singoli fotoni estesa*, Acta Med Austriaca 26(3):105-8.1999.
- LIU e AA, *Regulative effects pentagastrin and somatostatin on growth of human gastric cancer cells in vitro*, Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao. 1998 Sep;29(3):292-4. Chinese.
- LOHRER e AA, *Vascular endothelial growth factor production and regulation in rodent and human pituitary tumor cells in vitro*, Neuroendocrinology. 2001 Aug;74(2):95-105.
- LOLI e AA, *Management of occult adrenocorticotropin-secreting bronchial carcinoids: limits of endocrine testing and imaging techniques*, J Clin Endocrinol Metab. 2003 Mar;88(3):1029-35.
- LUCAS e AA, *Preoperative lanreotide treatment for GH-secreting pituitary adenomas: effect on tumour volume and predictive factors of significant tumour shrinkage*, Clin Endocrinol (Oxf). 2003 Apr;58(4):471-81.

- LUGTENBURG e AA, *Scintigrafia del recettore della somatostatina nello stadio iniziale del linfoma non-Hodgkin di basso grado*, J Nucl Med 2001 Feb; 42(2):222-9
- LUGTENBURG e AA, *Somatostatin receptor scintigraphy useful in stage I-II Hodgkin's disease: more extended disease identified*, Br J Haematol. 2001 Mar;112(4):936-44.
- LUM e AA, *Distribution and functional significance of somatostatin receptors in malignant melanoma*, World J Surg. 2001 Apr;25(4):407-12.
- LUPOLI e AA, *Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of recombinant interferon alpha-2b and octreotide*, Cancer. 1996 Sep 1;78(5):1114-8.
- LUYKEN e AA, *Rilevanza clinica della scintigrafia del recettore della somatostatina in pazienti con tumori della base del cranio*, Acta Neurochir Suppl (Wien) 65:102-4. 1996
- MAGNAVITA e AA, *Hodgkin's lymphoma in a cyclist treated with growth hormone*, Am J Hematol. 1996 May;52(1):65-6.
- MANNI e AA, *Endocrine effects of combined somatostatin analog and bromocriptine therapy in women with advanced breast cancer*, Breast Cancer Res Treat. 1989 Dec;14(3):289-98.
- MARSCHKE e AA, *Studio di fase II di un'alta dose dell'analogo della somatostatina in pazienti con cancro polmonare delle piccole cellule di stadio avanzato precedentemente trattati e non*, Am J Clin Oncol 22(1):15-7. Febbraio 1999.
- MATO e AA, *Somatostatina ed espressione del gene del sottotipo di recettore della somatostatina nel carcinoma midollare della tiroide*, J Clin Endocrinol Metab 83(7):2417-20.
- MEARADJI e AA, *Somatostatin receptor gene therapy combined with targeted therapy with radiolabeled octreotide: a new treatment for liver metastases*, Ann Surg. 2002 Dec;236(6):722-8; discussion 728-9.
- MEEWES e AA, *Molecular biologic and scintigraphic analyses of somatostatin receptor-negative meningiomas*, J Nucl Med. 2001 Sep;42(9):1338-45.
- MELEN-MUCHA e AA, *Somatostatin analogue octreotide and melatonin inhibit bromodeoxyuridine incorporation into cell nuclei and enhance apoptosis in the transplantable murine colon 38 cancer*, Anticancer Res. 1998 Sep-Oct;18(5A):3615-9.
- MENA e AA, *I neurocitomi centrali esprimono una differenziazione dei fotorecettori*, Cancer 2001 Jan 1;91(1):136-43.
- MENGARTNER M.O. & H.R. HOROVIZ, Cell, 1994, 76, 665.
- MENTLEIN e AA, *Somatostatin inhibits the production of vascular endothelial growth factor in human glioma cells*, Int J Cancer. 2001 May 15;92(4):545-50.
- MENTLEIN e AA, *Topology of the signal transduction of the G protein-coupled somatostatin receptor sst2 in human glioma cells*, Cell Tissue Res. 2001 Jan;303(1):27-34.

MERCURE e AA, *Espressione del gene della somatostatina nelle linee di cellule di astrocitoma umano*, Clin Diagn Lab Immunol 3(2):151-5. Marzo 1996.

MEYERS e AA, *Multiply radioiodinated somatostatin analogs induce receptor-specific cytotoxicity*, J Surg Res. 1998 May;76(2):154-8.

MISHIMA e AA, *Inhibition of human endometrial cancer cell growth in vitro and in vivo by somatostatin analog RC-160*, Am J Obstet Gynecol. 1999 Sep;181(3):583-90.

MIZUNO e AA, *Insulinoma con conseguente sindrome di Zollinger-Ellison*, Intern Med 2001 May;40(5):386-90.

MOLL e AA, *Una nuova causa della microangiopatia trombotica renale: la radioterapia interna al yttrium 90-DOTATOC*, Am J Kidney Dis 2001 Apr; 37(4):847-51.

MONTENBAL e AA, Br J Cancer 77:115-22.1998.

MOODY e AA, *Neuropeptides as autocrine growth factors in cancer cells*, Curr Pharm Des. 2003;9(6):495-509.

MOREHEAD e AA, *Tc-99m-labeled somatostatin receptor-binding peptide imaging for a pulmonary nodule*, Clin Nucl Med. 2001 Nov;26(11):910-2.

MOSDELL e AA, *Indicazioni emergenti per la terapia con octreotide*, Am. J. Hosp. Pharm, 1994.

MOTTA e AA, *Ruolo dei fattori di crescita, degli steroidi e degli ormoni peptidi nella regolazione della crescita del tumore della prostata*, J Steroid Biochem Mol Biol 56(1-6 Spec No):107-11. Gennaio 1996

MUROS e AA, *¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy is superior to ¹²³I-MIBG scintigraphy in the diagnosis and location of chemodectoma*, Nucl Med Commun. 1998 Aug;19(8):735-42.

MYERS e AA, *Concentrazioni nel plasma di chromogranin ed espressione nei tumori delle cellule isola pancreatiche di cani e gatti*, Am J Vet Res 58(6):615-20. Giugno 1997.

NAKAMURA e AA, *Produzione di insulina in un tumore neuroectodermico che presenta il fattore-I isola, ma non l'homeobox 1 pancreatico duodenale*, J Clin Endocrinol Matab 2001 Apr; 86(4):1795-800

NILSSON e FOLKESSON, *Coesistenza dei sottotipi di recettori della somatostatina nelle linee di cellule di neuroblastoma umano LA-N-2*, FEBS Lett 401(1):83-8. 13 gennaio 1997.

O'BYRNE e AA, *Somatostatin and somatostatin analogues in medullary thyroid carcinoma*, Nucl Med Commun. 1996 Sep;17(9):810-6.

O'BYRNE e SCHALLY, *Somatostatina: i suoi recettori e gli analoghi nel cancro al polmone*, Chemotherapy 2001; 47 Suppl 2:78-108.

OBERG, *Uso clinico consolidato dell'octreotide e del lanreotide in oncologia*, Chemotherapy 2001; 47 Suppl 2:40-53.

- O'BYRNE e AA, *Somatostatina e analoghi della somatostatina nel carcinoma midollare della tiroide*, Nucl Med Commun 17(9):810-6. Settembre 1996.
- O'BYRNE e AA, *Studio di fase II del RC-160 (vapeotide), un analogo octapeptide della somatostatina, nel trattamento del cancro metastatico del seno*, Br J Cancer 79(9-10):1413-8. Marzo 1999.
- OHIKE e AA, *Mixed ductal-endocrine carcinomas of the pancreas and ductal adenocarcinomas with scattered endocrine cells: characterization of the endocrine cells*, Virchows Arch. 2003 Mar;442(3):258-65.
- OOMEN e AA, *Somatostatin induces migration of acute myeloid leukemia cells via activation of somatostatin receptor subtype 2*, Leukemia. 2001 Apr;15(4):621-7.
- ORLANDO e AA, *L'espressione genetica del recettore della somatostatina tipo 2 nei neuroblastomi, misurata mediante RT-PCR competitivo, è correlata alla sopravvivenza del paziente e alla visualizzazione del recettore della somatostatina mediante indio-111-pentetreotide*, Med Pediatr Oncol 2001 Jan;36(1):224-6.
- PAGANELLI e AA, *Radioterapia mediata dal recettore con 90Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide*, Eur J Nucl Med 2001 Apr;28(4):426-34.
- PALMIERI e AA, *Analoghi della somatostatina e prednisone nei tumori timici refrattari avanzati*, Cancer 94(5):1414-201 marzo 2002.
- PALMIERI e AA, *Role of somatostatin analogue-based therapy in unresponsive malignant thymomas*, Ann Med. 1999 Oct;31 Suppl 2:80-5.
- PANZUTO e AA, *Staging of digestive endocrine tumours using helical computed tomography and somatostatin receptor scintigraphy*, Ann Oncol. 2003 Apr;14(4):586-91.
- PAPOS e AA, *Somatostatin receptor scintigraphy in the management of cerebral malignant ectomesenchymoma: a case report*, Pediatr Radiol. 2001 Mar;31(3):169-72.
- PAPOTTI e AA, *Expression of somatostatin receptor types 2, 3 and 5 in biopsies and surgical specimens of human lung tumours. Correlation with preoperative octreotide scintigraphy*, Virchows Arch. 2001 Dec;439(6):787-97.
- PAPOTTI e AA, *Immunohistochemical detection of somatostatin receptor types 1-5 in medullary carcinoma of the thyroid*, Clin Endocrinol (Oxf). 2001 May;54(5):641-9.
- PASTORE e AA, *Intraoperative detection of lung cancer by octreotide labeled to Indium-111*, Semin Surg Oncol. 1998 Dec;15(4):220-2.
- PATHIRANA e AA, *La terapia al radionuclide (131)I-MIBG è sicura ed conveniente nel controllo dei sintomi della sindrome carcinoide*, Eur J Surg Oncol 2001 Jun;27(4):404.

PAWLIKOWSKI e AA, *Differential effects of somatostatin analogues on proliferation of murine colonic cancer cells in vitro*, Cytobios. 1997;89(358-359):183-7.

PAWLIKOWSKI, MELEN-MUCHA, *Perspectives of new potential therapeutic applications of somatostatin analogs*, Neuroendocrinol Lett. 2003 Feb-Apr;24(1-2):21-7.

PERMERT e AA, *Primi cambiamenti nella secrezione degli ormoni delle isole nel modello di cancro al pancreas di criceto*, Teratog Carcinog Mutagen 2001;21(1):59-67.

PETERSENN e AA, *Genomic structure and transcriptional regulation of the human somatostatin receptor type 2*, Mol Cell Endocrinol. 1999 Nov 25;157(1-2):75-85.

PIANEZZA, *CANCRO oltre la chemioterapia*, Edizioni Raphael, 1998.

PILICHOWSKA e AA, *Clinicopathological value of somatostatin type 2A and estrogen receptor immunoreactivity in human breast carcinoma*, Endocr Pathol. 2001 Spring;12(1):55-61.

PINSKI e SCHALLY, *Somatostatin analog RC-160 inhibits the growth of human osteosarcomas in nude mice*, Int J Cancer. 1996 Mar 15;65(6):870-4.

PINZANI e AA, *Type-2 somatostatin receptor mRNA levels in breast and colon cancer determined by a quantitative RT-PCR assay based on dual label fluorogenic probe and the TaqMan technology*, Regul Pept. 2001 Jun 15;99(2-3):79-86.

PISTOLESI, e AA, *The role of somatostatin in vasogenic meningioma associated brain edema*, Tumori. 2003 Mar-Apr;89(2):136-40.

PLONOWSKI e AA, *Inhibition of PC-3 human androgen-independent prostate cancer and its metastases by cytotoxic somatostatin analogue AN-238*, Cancer Res. 1999 Apr 15;59(8):1947-53.

PLONOWSKI e AA, *Targeted cytotoxic analogue of somatostatin AN-238 inhibits growth of androgen-independent Dunning R-3327-AT-1 prostate cancer in rats at nontoxic doses*, Cancer Res. 1998 Sep 15;58(18):4132-7.

PLONOWSKI e SCHALLY, *Efficace trattamento del cancro alla prostata sperimentale DU-145 con l'analogo citotossico mirato della somatostatina AN-238*, Int J Oncol 20(2):397-402. Febbraio 2002.

PLONOWSKI e SCHALLY, *Inhibition of the UCI-107 human ovarian carcinoma cell line by a targeted cytotoxic analog of somatostatin, AN-238*, Cancer. 2001 Sep 1;92(5):1168-76.

PLONOWSKI, SCHALLY e AA, *Inhibition of metastatic renal cell carcinomas expressing somatostatin receptors by a targeted cytotoxic analogue of somatostatin AN-238*, Cancer Res. 2000 Jun 1;60(11):2996-3001.

POLLAK e AA, *The potential role of somatostatin analogues in breast cancer treatment*, Yale J Biol Med. 1997 Sep-Dec;70(5-6):535-9.

POLLAK e SCHALLY, *Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs*, Proc Soc Exp Biol Med. 1998 Feb;217(2):143-52.

PRAT e AA, *I recettori della somatostatina nei meningiomi: valore diagnostico e terapeutico*, Rev Neurol 25(148):2002-5.

PROYE, *Tumori neuroendocrini del duodeno e del pancreas: "prerequisiti", visualizzazione e individuazione intraoperatoria*, Ann Chir 2001 May;126(4):290-5.

PUENTE e AA, *Transcriptional activation of mouse sst2 somatostatin receptor promoter by transforming growth factor-beta. Involvement of Smad4*, J Biol Chem. 2001 Apr 20;276(16):13461-8.

PUGNALE e AA, *Pharyngeal pituitary non-functioning adenoma with normal intra-sellar gland: massive tumor shrinkage on octreotide therapy*, Eur J Endocrinol. 2003 Mar;148(3):357-64.

RADERER e AA, *Diversa risposta agli analoghi della somatostatina a lunga azione lanreotide e octreotide in un paziente con un carcinoma maligno*, Oncology 2001; 60(2):141-5

RADERER e AA, *Scintigrafia del recettore della somatostatina per la stadiazione e il controllo di pazienti con linfoma delle cellule B della zona extraintestinale marginale del tessuto linfoide di tipo (MALT) associato alla mucosa*, Br J Cancer 2001 Nov;85(10):1462-6.

RADERER e AA, *Successful treatment of an advanced hepatocellular carcinoma with the long-acting somatostatin analog lanreotide*, Am J Gastroenterol. 1999 Jan;94(1):278-9.

RADERER e AA, *Trattamento del cancro epatocellulare con un analogo a lunga azione della somatostatina, lanreotide, in vitro e in vivo*, Int J Oncol 2000 16(6):1197-201.

RADERER e AA, *Trattamento del cancro pancreatico avanzato con un analogo a lunga azione della somatostatina, lanreotide: risultati in vitro e in vivo*, Br J Cancer 79(3-4):535-7. Febbraio 1999.

RAGGI e AA, *Quantitative determination of sst2 gene expression in neuroblastoma tumor predicts patient outcome*, J Clin Endocrinol Metab. 2000 Oct;85(10):3866-73.

RAMMER e AA, *[W.d.h.a. Syndrome due to occult neuroendocrine malignancy with –concomitant liver metastases]*, Z Gastroenterol. 2003 Feb;41(2):185-9. German.

RAO e AA, *99mTc labeled VIP analog: evaluation for imaging colorectal cancer*, Nucl Med Biol. 2001 May;28(4):445-50.

REUBI e AA, *A new peptidic somatostatin agonist with high affinity to all five somatostatin receptors*, Eur J Pharmacol. 2002 Dec 5;456(1-3):45-9.

REUBI e AA, *Distribution of somatostatin receptors in normal and neoplastic human tissues: recent advances and potential relevance*, Yale J Biol Med. 1997 Sep-Dec;70(5-6):471-9.

REUBI e AA, *I recettori del peptide intestinale vasoattivo e della somatostatina nei tumori mesenchimali umani: identificazione in vitro*, Cancer Res;56(8):1922-31. 15 aprile 1996.

- REUBI e AA, *Receptor autoradiographic evaluation of cholecystokinin, neurotensin, somatostatin and vasoactive intestinal peptide receptors in gastro-intestinal adenocarcinoma samples: where are they really located?*, Int J Cancer. 1999 May 5;81(3):376-86.
- REUBI e AA, *Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands*, Eur J Nucl Med. 2001 Jul;28(7):836-46.
- REUBI e AA, *Un analogo selettivo del sottotipo di recettore sst1 della somatostatina espresso dai tumori umani*, Eur J Pharmacol 345(1):103-10.12 marzo 1998.
- REUBI e WASER B, *Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting*, Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 May;30(5):781-93.
- RICCI e AA, *Rilascio a lunga azione dell'acetato di octreotide in pazienti con tumori neuroendocrini metastatici pretrattati con lanreotide*, Ann Oncol 11(9):1127-30. Settembre 2000.
- RICKES e AA, *Differentiation of neuroendocrine tumors from other pancreatic lesions by echo-enhanced power Doppler sonography and somatostatin receptor scintigraphy*, Pancreas. 2003 Jan;26(1):76-81.
- RIPAMONTI e AA, *Il ruolo della somatostatina e dell'octreotide nell'ostruzione intestinale: risultati pre-clinici e clinici*, Tumori 2001 Jan-Feb;87(1):1-9.
- RIPAMONTI, *Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction*, Support Care Cancer. 2000 May;8(3):188-91.
- RISCHKE e AA, *Carcinoma metastatico del seno con differenziazione neuroendocrina--terapia combinata con tamoxifen e l'analogo della somatostatina, octreotide*, Dtsch Med Wochenschr 124(7):182-6.19 febbraio 1999.
- RIVIER e AA, *Potent somatostatin undecapeptide agonists selective for somatostatin receptor 1 (sst1)*, J Med Chem. 2001 Jun 21;44(13):2238-46.
- ROBBINS e AA, *Inhibition of metabolic activity in papillary thyroid carcinoma by a somatostatin analogue*, Thyroid. 2000 Feb;10(2):177-83.
- ROBBINS e AA, *Somatostatina e cancro*, Metabolism 45(8 Suppl 1):98-100. Agosto.
- ROCHAIX e AA, *Gene therapy for pancreatic carcinoma: local and distant antitumor effects after somatostatin receptor sst2 gene transfer*, Hum Gene Ther. 1999 Apr 10;10(6):995-1008.
- ROCHE e AA, *Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumors*, Eur Radiol. 2003 Jan;13(1):136-40.

ROGERS e AA, *Localizzazione in vivo dell'octreotide [(111)In]-DTPA-D-Phe1 in eterotrapianti di tumore ovarico umano indotti ad esprimere il sottotipo 2 di recettore della somatostatina utilizzando un vettore adenovirale*, Clin Cancer Res 5(2):383-93. Febbraio 1999.

ROGERS e AA, *Non-invasive gamma camera imaging of gene transfer using an adenoviral vector encoding an epitope-tagged receptor as a reporter*, Gene Ther. 2003 Jan;10(2):105-14.

ROGERS e AA, *Radioterapia mirata con [(90)Y]-SMT 487 in topi portatori di tumori polmonari non delle piccole cellule umani indotti ad esprimere il sottotipo 2 di recettore della somatostatina con un vettore adenovirale*, Cancer 94(4 Suppl):1298-305. 15 febbraio 2002.

ROLAND e AA, *Linfoma cerebrale primario visualizzato mediante scintigrafia all'In-111-pentetreotide*, Acta Neurol Belg 98(4):356-9. Dicembre 1998.

ROLLEMAN e AA, *Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine*, Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Jan;30(1):9-15.

ROOSTERMAN e AA, *Un legante selettivo del recettore 1 della somatostatina inibisce le correnti Ca²⁺ nelle cellule d'insulinoma di ratto 1046-38*, FEBS Lett 425(1):137-40. 20 marzo 1998.

ROSENBERG, *Cancro al pancreas: l'octreotide offre qualche prospettiva?*, Chemoterapy 2001;47 Suppl2:134-49.

ROSENBERG, *Trattamento del cancro pancreatico. Promesse e problemi del tamoxifen, degli analoghi della somatostatina e del gemcitabine*, L.Int J Pancreatol 22(2):81-93. Ottobre 1997.

ROWLAND e AA, Acta Neurol Belg 98"4":356-9.

SADJI e AA, *Gli analoghi della somatostatina stimolano l'attività di chinasi della proteina dipendente dal DNA nella linea di cellule tumorali HGT1*, Life Sci 65(26):2829-35. 1999.

SAENKO e AA, *L'uso della Sandostatina nel trattamento combinato delle malattie chirurgiche del pancreas*, Lik Sprava (3):126-7. Maggio - giugno 1997.

SALVESEN et al., *Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation*, Science. 1998 Nov 13;282(5392):1318-21.

SARI e AA, *Severe and prolonged hypoglycemia triggered by long-acting octreotide in a patient with malignant mesenchymal tumor: case report*, J Chemother. 2003 Feb;15(1):85-8.

SARMIENTO e QUE, *Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors*, Surg Oncol Clin N Am. 2003 Jan;12(1):231-42.

SAVEANU e AA, *Bim-23244, a somatostatin receptor subtype 2- and 5-selective analog with enhanced efficacy in suppressing growth hormone (GH) from octreotide-resistant human GH-secreting adenomas*, J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jan;86(1):140-5.

- SAVEANU e AA, *Demonstration of enhanced potency of a chimeric somatostatin-dopamine molecule, BIM-23A387, in suppressing growth hormone and prolactin secretion from human pituitary somatotroph adenoma cells*, J Clin Endocrinol Metab. 2002 Dec;87(12):5545-52.
- SAVEANU e AA, *Un adenoma pituitario con secrezione di prolattina, sottounità alfa e ormone luteinizzante sensibile agli analoghi della somatostatina: studi in vivo e in vitro*, Eur J Endocrinol 2001 Jul;145(1):35-41.
- SCARPIGNATO e AA., *Somatostatin analogs for cancer treatment and diagnosis: an overview*, Chemotherapy. 2001;47 Suppl 2:1-29. Review.
- SCHAER e AA, *Somatostatin receptor subtypes sst1, sst2, sst3 and sst5 expression in human pituitary, gastroentero-pancreatic and mammary tumors: comparison of mRNA analysis with receptor autoradiography*, Int J Cancer. 1997 Mar 4;70(5):530-7.
- SCHALLY e AA, *Gli analoghi del peptide nella terapia del cancro alla prostata*, Prostate 45(2):158-66. 1 ottobre 2000.
- SCHALLY e AA, *Ormoni ipotalamici e cancro*, Front Neuroendocrinol 2001 Oct;22(4):248-91.
- SCHALLY e NAGY, *New approaches to treatment of various cancers based on cytotoxic analogs of LHRH, somatostatin and bombesin*, Life Sci. 2003 Apr 11;72(21):2305-20. Review.
- SCHILLACI e AA, *La tomografia computerizzata ad emissione di singoli fotoni migliora l'accuratezza della scintigrafia del recettore della somatostatina nei tumori gastro-entero pancreatici*, Ital J Gastroenterol Hepatol 31 Suppl 2:S186-9. Ottobre 1999.
- SCHILLACI e AA, *Somatostatin receptor scintigraphy in liver metastasis detection from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*, J Nucl Med. 2003 Mar;44(3):359-68.
- SCHILLING e AA, *Absence of somatostatin receptor expression in vivo is correlated to di- or tetraploid 1p36-deleted neuroblastomas*, Med Pediatr Oncol. 2001 Jan;36(1):56-60.
- SCHMIDT e AA, *Somatostatin receptor imaging in intracranial tumours*, Eur J Nucl Med. 1998 Jul;25(7):675-86.
- SCHONBRUNN e TASHJIAN, *Characterization of functional receptors for somatostatin in rat pituitary cells in culture*, J Biol Chem. 1978 Sep 25;253(18):6473-83.
- SCHULZ e AA, *Immunocytochemical detection of somatostatin receptors sst1, sst2A, sst2B, and sst3 in paraffin-embedded breast cancer tissue using subtype-specific antibodies*, Clin Cancer Res. 1998 Sep;4(9):2047-52.
- SCHULZ e AA, *Individuazione immunoistochimica dei recettori della somatostatina nei tumori ovarici umani*, Gynecol Oncol 84(2):235-40. Febbraio 2002.

- SCHULZ e AA, *La determinazione immunoistochimica dei cinque recettori della somatostatina nel meningioma rivela una frequente abbondanza di sottotipo sst2A di recettore della somatostatina*, Clin Cancer Res 6(5):1865-74. Maggio 2000.
- SCHWAB e AA, *Antiproliferative efficacy of the somatostatin analogue TT-232 in human melanoma cells and tumours*, Anticancer Res. 2001 Jan-Feb;21(1A):71-5.
- SHIBA e AA, *[Somatostatin analogue treatment for malignant hypercalcemia associated with advanced breast cancer]*, Gan To Kagaku Ryoho. 1996 Feb;23(3):343-7. Japanese.
- SINGH e AA, *Gastrin gene expression is required for the proliferation and tumorigenicity of human colon cancer cells*, Cancer Res. 1996 Sep 15;56(18):4111-5.
- SITOHY e EL-SALHY, *A comparison between double and triple therapies of octreotide, galanin and serotonin on a rat colon carcinoma*, Histol Histopathol. 2003 Jan;18(1):103-10.
- SKOGSEID, *Nonsurgical treatment of advanced malignant neuroendocrine pancreatic tumors and midgut carcinoid*, World J Surg. 2001 Jun;25(6):700-3.
- SLEDZIANOWSKI e AA, *Resezione radio gui di linfonodi metastatici residui di un tumore neuroendocrino precedente asportato*, Escat J. Ann Chir 2001 Jun;126(5):448-51.
- SLOOTER e AA, *Anti-proliferative effect of radiolabelled octreotide in a metastases model in rat liver*, Int J Cancer. 1999 May 31;81(5):767-71.
- SLOOTER e AA, *The inhibitory effect of (111)In-DTPA(0)-octreotide on intrahepatic tumor growth after partial hepatectomy*, J Nucl Med. 2002 Dec;43(12):1681-7.
- SLOOTER e AA, *Visualizzazione del recettore della somatostatina, terapia e nuove strategie in pazienti con tumori neuroendocrini*, Br J Surg 2001 Jan;88(1):31-40.
- SMITH-JONES e AA, *DOTA-lanreotide: un nuovo analogo della somatostatina per la terapia e la diagnosi dei tumori*, Endocrinology 140(11):5136-48. Novembre 1999.
- SMITH-JONES e AA, *Synthesis and characterisation of [90Y]-Bz-DTPA-oct: a yttrium-90-labelled octreotide analogue for radiotherapy of somatostatin receptor-positive tumours*, Nucl Med Biol. 1998 Apr;25(3):181-8.
- SOMMER e AA, *Sperimentazione di fase 3 randomizzata, a doppio cieco e placebo controllata che confronta la SMS 201-995 pa LAR più tamoxifen con tamoxifen più placebo in donne con cancro al seno metastatico localmente ricorrente*, Zentralbl Gynakol 123(10):557-61. Ottobre 2001.
- SORESI e AA, *Intensification of 111In-DTPA-octreotide scintigraphy by means of pretreatment with cold octreotide in small cell lung cancer*, Lung Cancer. 1997 Jul;17(2-3):231-8.
- SPADA e LANIA A, *Genetics basis of pituitary tumors*, Minerva Endocrinol. 2003 Mar;28(1):27-37.
- SPERLONGANO e AA, *Efficacia degli analoghi della somatostatina nel trattamento di tumori neuroendocrini e sindromi paraneoplastiche*, Minerva Endocrinol 26(4):293-5. Dicembre 2001.

SRIKANT e AA, *Octapeptide somatostatin analog SMS 201-995 induces translocation of intracellular PTPIC to membranes in MCF-7 human breast adenocarcinoma cells*, *Endocrinology*. 1996 Aug;137(8):3461-8.

STEWART e AA, *Clinical and biochemical response following withdrawal of a long-acting, depot injection form of octreotide (Sandostatin-LAR)*, *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Mar;50(3):295-9.

STEWART e JAMES, *Il futuro della terapia con gli analoghi della somatostatina*, *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 13(3):409-18. Ottobre 1999.

STEWART, *Pegvisomant: an advance in clinical efficacy in acromegaly*, *Eur J Endocrinol*. 2003 Apr;148 Suppl 2:S027-32.

STOKKEL e AA, *Personal dosimetry of the staff during treatment of neuroendocrine tumours with a high dose of Indium-111 Octreotide*, *Q J Nucl Med*. 2002 Dec;46(4):331-5.

STOLZ e AA, *Nuovi analoghi della somatostatina per la radioterapia dei tumori che esprimono il recettore della somatostatina*, *Ital J Gastroenterol Hepatol* 31 Suppl 2:S224-6. Ottobre 1999.

STRAWN e AA, *Insulin-like growth factor I promotes leiomyoma cell growth in vitro*, *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Jun;172(6):1837-43; discussion 1843-4.

SULKOWSKI e AA, *A phase II study of high-dose octreotide in patients with unresectable pancreatic carcinoma*, *Eur J Cancer*. 1999 Dec;35(13):1805-8.

SULKOWSKI e AA, *Regression of a distal bile duct carcinoma after treatment with octreotide for 6 months* *Digestion*, 1997;58(4):407-9.

SZENDE e AA, *Effect of a novel somatostatin analogue combined with cytotoxic drugs on human tumour xenografts and metastasis of B16 melanoma*, *Br J Cancer*. 2003 Jan 13;88(1):132-6.

SZEPESHAZI e AA, *Growth inhibition of experimental pancreatic cancers and sustained reduction in epidermal growth factor receptors during therapy with hormonal peptide analogs*, *J Cancer Res Clin Oncol*. 1999 Aug-Sep;125(8-9):444-52.

SZEPESHAZI e AA, *Targeted cytotoxic somatostatin analogue AN-238 inhibits somatostatin receptor-positive experimental colon cancers independently of their p53 status*, *Cancer Res*. 2002 Feb 1;62(3):781-8.

SZEPESHAZI e AA, *Targeting of cytotoxic somatostatin analog AN-238 to somatostatin receptor subtypes 5 and/or 3 in experimental pancreatic cancers*, *Clin Cancer Res*. 2001 Sep;7(9):2854-61.

SZEREDAY e AA, *Effective treatment of H838 human non-small cell lung carcinoma with a targeted cytotoxic somatostatin analog, AN-238*, *Int J Oncol*. 2003 May;22(5):1141-6.

TADA e AA, *Base molecolare dell'oncogenesi pituitaria*, *J. Neurocol.*, 1999

TANG e AA, *Expression of somatostatin receptors in human pancreatic tumor*, *Pancreas*. 1998 Jul;17(1):80-4.

- TANG, WANG, TANG, *Effects of combined octreotide and aspirin on the growth of gastric cancer*, Chin Med J (Engl). 2003 Mar;116(3):373-7.
- TEJEDA e AA, *In vivo antitumor activity of TT-232 a novel somatostatin analog*, Anticancer Res. 1999 Jul-Aug;19(4B):3265-8.
- TEJEDA e AA, *The antitumour effect of the somatostatin analogue TT-232 depends on the treatment regimen*, Cancer Detect Prev. 2003;27(2):155-62.
- TESEI e AA, *Lanreotide-induced modulation of 5-fluorouracil or mitomycin C cytotoxicity in human colon cancer cell lines: a preclinical study*, J Chemother. 2000 Oct;12(5):421-30.
- TESSARI e AA, *L'espressione del proto-oncogene c-jun nel cancro pancreatico*, Anticancer Res 1999 19(1B):863-7. Gennaio - febbraio 1999.
- THAPAR e AA, *Antiproliferative effect of the somatostatin analogue octreotide on growth hormone-producing pituitary tumors: results of a multicenter randomized trial*, Mayo Clin Proc. 1997 Oct;72(10):893-900.
- THOMAS e SMITH, *Tetrabutylammonio: un bloccante selettivo della corrente iperpolarizzante attivata dalla somatostatina nei corticotropi AtT-20 di topo*, Pflugers Arch 2001 Mar;441(6):816-23.
- TISELL e AA, *Espressione dei recettori della somatostatina nella neoplasia oncocitica (cellule Hurthle) della tiroide*, Br J Cancer 79(9-10):1579-82. Marzo 1999.
- TODD e AA, *A tumour that secretes glucagon-like peptide-1 and somatostatin in a patient with reactive hypoglycaemia and diabetes*, Lancet. 2003 Jan 18;361(9353):228-30.
- TODISCO e AA, *Cyclophosphamide plus somatostatin, bromocriptin, retinoids, melatonin and ACTH in the treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphomas at advanced stage: results of a phase II trial*, Cancer Biother Radiopharm. 2001 Apr;16(2):171-7.
- TOLMACHEV e AA, *^{114m}In , a candidate for radionuclide therapy: low-energy cyclotron production and labeling of DTPA-D-phe-octreotide*, Nucl Med Biol. 2000 Feb;27(2):183-8.
- TOMITA e AA, *Studies on gastrointestinal hormone and jejunal interdigestive migrating motor complex in patients with or without early dumping syndrome after total gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction for early gastric cancer*, Am J Surg. 2003 Apr;185(4):354-9.
- TOMONO e AA, *A small, incidentally detected pancreatic somatostatinoma: report of a case*, Surg Today. 2003;33(1):62-5.
- TOMPA e AA, *The somatostatin analogue peptide TT-232 induces apoptosis and chromosome breakage in cultured human lymphocytes*, Mutat Res. 2000 Feb 16;465(1-2):61-8.

- TORRISANI e AA, *Transcription of SST2 somatostatin receptor gene in human pancreatic cancer cells is altered by single nucleotide promoter polymorphism*, *Gastroenterology*. 2001 Jan;120(1):200-9.
- TRAUB e AA, *Scintigrafia all'¹¹¹In-DOTA-lanreotide in pazienti con tumore dei polmoni*, *J Nucl Med* 2001 Sep;42(9):1309-15.
- TSAGARAKIS e AA, *Secrezione, dipendente dal cibo, di cortisolo e androgeno da parte di un adenoma adrenocorticale che esprime un recettore polipeptide inibitore gastrico che porta a irtsutismo e morbo di Cushing subclinico: studi in vivo e in vitro*, *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Feb;86(2):583-9.
- TULIPANO e AA, *Differential inhibition of growth hormone secretion by analogs selective for somatostatin receptor subtypes 2 and 5 in human growth-hormone-secreting adenoma cells in vitro*, *Neuroendocrinology*. 2001 May;73(5):344-51.
- TURNER e AA, *Angiogenesi negli adenomi pituitari-relazione con la funzione endocrina, trattamento e risulati*, *J Endocrinol* 165 "2" :476 -81.2000.
- TURNER e AA, *Localization of gastrinomas by selective intra-arterial calcium injection*, *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Dec;57(6):821-5.
- VACHER, *Gli antagonisti Gn-RH nel trattamento del carcinoma alla prostata*, *Biomed Pharmacother* 49(7-8):325-31.1995.
- VAIDYANATHAN e AA, *Specific and High-Level Targeting of Radiolabeled Octreotide Analogues to Human Medulloblastoma Xenografts*, *Clin Cancer Res*. 2003 May;9(5):1868-1876.
- VAINAS e AA, *The role of somatostatin analogues in complete antiandrogen treatment in patients with prostatic carcinoma*, *J Exp Clin Cancer Res*. 1997 Mar;16(1):119-26.
- VAINAS, *Octreotide nel trattamento del cancro alla prostata ormone-refrattario*, *Chemotherapy* 2001;47 Suppl 2:109-26.
- VALDHERR e AA, *Nucl Med Commun* 2001 Jun ;22"6":673-8.
- VALLI e AA, *Valutazione della scintigrafia del recettore della somatostatina con indio-111 pentetreotide per individuare il carcinoma della tiroide ricorrente in pazienti con scintigrafia radioiodio negativa*, *Thyroid* 9(6):583-9. Giugno 1999.
- VAN DER HARST, *Captazione della [(123)I]metaiodobenzilguanidina e dell'[(111)In]octreotide nei feocromocitomi benigni e maligni*, *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Feb;86(2):685-93.
- VAN DER LELY e AA, *Controllo della grandezza del tumore e dell'attività della malattia durante il trattamento con octreotide e pegvisomant antagonista del recettore dell'ormone della crescita in un paziente acromegalico*, *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Feb;86(2):478-81.
- VAN DER LELY e AA, *Octreoscan radioreceptor imaging*, *Endocrine*. 2003 Apr;20(3):307-12.

- VAN DYKE, *The physiology and pharmacology of the pituitary gland*.
- VAN EIJCK e AA, *I recettori della somatostatina e il cancro al seno*, Q J Nucl Med 42(1):18-25. Marzo 1998.
- VAN EIJCK e AA, *Visualizzazione del recettore della somatostatina e terapia dei tumori pancreatici endocrini*, Ann Oncol 10 Suppl 4:177-81. 1999.
- VAN HEERTUM e AA, *The role of nuclear medicine in the evaluation of pancreatic disease*, Surg Clin North Am. 2001 Apr;81(2):345-58.
- VANCE, *Medical treatment of functional pituitary tumors*, Neurosurg Clin N Am. 2003 Jan;14(1):81-7.
- VASILAKI e AA, *NADPH-diaphorase colocalization with somatostatin receptor subtypes sst2A and sst2B in the retina*, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001 Jun;42(7):1600-9.
- VICENTE GARCIA e AA, *Olfactory esthesioneuroblastoma: scintigraphic expression of somatostatin receptors*, Rev Esp Med Nucl. 1999 Oct;18(5):367-70.
- VIDAL e AA, *Microvessel density in pituitary adenomas and carcinomas*, Virchows Arch. 2001 Jun;438(6):595-602.
- VILLA e AA, *The incidental discovery of follicular thyroid cancer with in-111 pentetreotide scintigraphy in a patient with carcinoid tumor of the lung*, Clin Nucl Med. 2003 Jan;28(1):45-6.
- VIRGOLINI e AA, *Indium-111-DOTA-lanreotide: biodistribution, safety and radiation absorbed dose in tumor patients*, J Nucl Med. 1998 Nov;39(11):1928-36.
- VIRGOLINI e AA, *Nuovi orientamenti nei radioleganti dei recettori dei peptidi*, Q J Nucl Med 2001 Jun;45(2):153-9.
- VITALE e AA, *Current approaches and perspectives in the therapy of medullary thyroid carcinoma*, Cancer. 2001 May 1;91(9):1797-808.
- VITALE e AA, *Nuovi sviluppi nel trattamento del carcinoma midollare della tiroide*, Minerva Endocrinol 23(4):121-8. Dicembre 1998.
- VITALE e AA, *Slow release lanreotide in combination with interferon-alpha2b in the treatment of symptomatic advanced medullary thyroid carcinoma*, J Clin Endocrinol Metab. 2000 Mar;85(3):983-8.
- VOSSEN e AA, *Trattamento terapeutico dei rari tumori pancreatici maligni nei bambini*, World J Surg 22(8):879-82. Agosto 1998.
- VUAROQUEAUX e AA, *Aumento della presenza di mRNA che codifica i cinque sottotipi di recettori della somatostatina negli adenocarcinomi coloretali*, J Mol Endocrinol 24(3):397-408. Giugno 2000.

- VUAROQUEAUX e AA, *No loss of sst receptors gene expression in advanced stages of colorectal cancer*, Eur J Endocrinol. 1999 Apr;140(4):362-6.
- WALDHERR e AA, *Radiopeptide transmitted internal irradiation of non-iodophil thyroid cancer and conventionally untreatable medullary thyroid cancer using*, Nucl Med Commun. 2001 Jun;22(6):673-8.
- WALRAND e AA, *Quantitation in PET using isotopes emitting prompt single gammas: application to yttrium-86*, Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Mar;30(3):354-61.
- WANG e AA, *Effetto inibitorio dell'octreotide sulla crescita del carcinoma epatocellulare in vitro e in vivo*, Zhonghua Yi Xue Za Zhi 81(19):1194-7. Ottobre 2001.
- WANG e AA, *Inibizione delle metastasi del tumore gastrico umano mediante octreotide in vitro e in vivo*, Zhonghua Yi Xue Za Zhi 82(1):19-22. 10 gennaio 2002.
- WARNER e AA, *Peptidi radioattivi nella diagnosi e nella visualizzazione dei tumori: descrizione clinica*, Semin Nucl Med 32(2):79-83, 2002.
- WASKO e AA, *[Effect of lanreotide on prolactin level in patients with pituitary mixed tumors]*, Ann Endocrinol (Paris). 2002 Dec;63(6 Pt 1):532-5.
- WECKBECKER e AA, *Indirect antiproliferative effect of the somatostatin analog octreotide on MIA PaCa-2 human pancreatic carcinoma in nude mice*, Yale J Biol Med. 1997 Sep-Dec;70(5-6):549-54.
- WEKBECKER e AA, *Potenziamento degli effetti antiproliferativi mediante Octreotide in vitro e in vivo*, Digestion, 1996.
- WENGER e AA, *Effects of octreotide on liver metastasis and intrametastatic lipid peroxidation in experimental pancreatic cancer*, Oncology. 2001;60(3):282-8.
- WENGER e AA, *Effetti della taurolidina e dell'octreotide sul punto d'ingresso e sulle metastasi del fegato dopo laparoscopia in un modello animale di cancro pancreatico*, Clin Exp Metastasis 19(2):169 - 73. 2002.
- WENGER e AA, *Hormone therapy of postoperative recurrent pancreatic carcinoma with octreotide and tamoxifen*, Chirurg. 1999 Jun;70(6):694-9. German.
- WENGER e AA, *Influenza dell'octreotide e del tamoxifen sulla crescita tumorale e sulle metastasi del fegato nel cancro pancreatico, indotto da N-nitrosobis(2-oxopropyl)ammina, in criceti siriani*, Horm Res 54(2):74-7, 2000.
- WENGER e AA, *La terapia ormonale del carcinoma pancreatico postoperatorio ricorrente con octreotide e tamoxifen*, Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 115:1348-50.1998.
- WESSELS e AA, *Trattamento d'ablazione di radiofrequenza di metastasi epatiche carcinoidi refrattarie*, J Surg Res 2001 Jan;95(1):8-12.

WESTER e AA, *PET imaging of somatostatin receptors: design, synthesis and preclinical evaluation of a novel (18)F-labelled, carbohydrated analogue of octreotide*, Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Jan;30(1):117-22.

WHITEMAN e AA, *La scintigrafia con ¹¹¹In octreotide nella valutazione delle lesioni della testa e del collo*, AJNR Am J Neuroradiol 18(6):1073-80. Giugno - luglio 1997.

WOLTERING e AA, *Sintesi e descrizione di analoghi della somatostatina multi-tirosinati e multi-iodati*, J Pept Res 1999 Feb;53(2):201-13. Febbraio 1999.

XU e AA, *Estrogen regulates somatostatin receptor subtype 2 messenger ribonucleic acid expression in human breast cancer cells*, Endocrinology. 1996 Dec;137(12):5634-40.

YAMADA e SEINO, *La somatostatina e i suoi recettori*, Nippon Rinsho 54(4):1109-14.

YANO e AA, *Inhibition of human epithelial ovarian cancer cell growth in vitro by somatostatin analog RC-160*, Oncology. 2000;59 Suppl 1:45-9.

YASOSHIMA e AA, *Un caso di autopsia di nesidioblastosi ectopico e pancreatico*, Pathol Int 2001 May;51(5):376-9.

YBARRA e AA, *Effetti dell'octreotide sugli elettroliti del siero e dell'urina in un paziente con carcinoma paratiroideo: caso clinico*, Nefrologia 21(4):406-10. Luglio - agosto 2001.

YOSHITOMI e AA, *Coinvolgimento della chinasi di MAP e del segnale c-fos, nell'inibizione della crescita delle cellule mediante Somatostatina*, Am J Physiol 272(5 Pt 1):E769-74. Maggio 1997.

ZABEL e AA, *Effect of octreotide on proliferation of in vitro cultured thyroid medullary carcinoma cells*, Folia Histochem Cytobiol. 2001;39(2):185-6.

ZALATNAI e AA, *Apoptosis-induction and phosphorylation state in human pancreatic carcinoma xenografts following octreotide treatment*, Anticancer Res. 2001 Jan-Feb;21(1A):477-80.

ZALATNAI e AA, *Epidermal growth factor receptor, somatostatin and bcl-2 in human pancreatic tumor xenografts. An immunohistochemical study*, Pathol Oncol Res. 1999;5(2):146-51.

ZALATNAI e AA, *Flow cytometric evidence of apoptosis in human pancreatic cancer xenografts treated with Sandostatin (octreotide)*, Anticancer Res. 2000 May-Jun;20(3A):1663-6.

ZALATNAI e POGANY, *Gli analoghi della somatostatina nel trattamento del cancro pancreatico: utopia o alternativa fattibile?*, Orv Hetil 141(43):2333-8. 22 ottobre 2000.

ZAPATA e AA, *Regolazione autocrina della proliferazione cellulare del carcinoma della prostata mediante somatostatina, attraverso la modulazione del dominio di SH2 che contiene la fosfatasi della tirosina della proteina (SHP)-1*, J Clin Endocrinol Metab 87(2):915-26. Febbraio 2002.

ZATELLI e AA, *Somatostatin receptor subtypes 2 and 5 differentially affect proliferation in vitro of the human medullary thyroid carcinoma cell line tt*, J Clin Endocrinol Metab. 2001 May;86(5):2161-9.

- ZENG e AA, *Glucagonoma syndrome: diagnosis and treatment*, J Am Acad Dermatol. 2003 Feb;48(2):297-8.
- ZIDAN e AA, *L'octreotide nel trattamento di diarrea grave indotta da chemioterapia*, Ann Oncol 2001 Feb;12(2):227-9.
- ZIMMER e AA, *Somatostatin does not prevent serotonin release and flushing during chemoembolization of carcinoid liver metastases*, Anesthesiology. 2003 Apr;98(4):1007-11.
- ZINN e AA, *Detection and measurement of in vitro gene transfer by gamma camera imaging*, Gene Ther. 2001 Feb;8(4):291-9.
- ZINN e AA, *Simultaneous evaluation of dual gene transfer to adherent cells by gamma-ray imaging*, Nucl Med Biol. 2001 Feb;28(2):135-44.
- ZUMKELLER e AA, *Caratteristiche cliniche, endocrinologiche e radiografiche in un bambino con syndrome McCune-Albright ed adenoma pituitario*, J Pediatr Endocrinol Metab 2001 May;14(5):553-9.